



Trevo NXT™ ProVue Retriever

Instructions for Use	2
Instrucciones de uso	9
Mode d'emploi	17
Gebrauchsanweisung	25
Istruzioni per l'uso	33
Gebruiksaanwijzing	41
Instruções de Utilização	49

Trevo NXT™ ProVue Retriever

⚠ ONLY

Caution: Federal Law (USA) restricts this device to sale by or on the order of a physician.

WARNING

Contents supplied STERILE using an ethylene oxide (EO) process. Do not use if sterile barrier is damaged. If damage is found, call your Stryker Neurovascular representative.

For single use only. Do not reuse, reprocess or resterilize. Reuse, reprocessing or resterilization may compromise the structural integrity of the device and/or lead to device failure which, in turn, may result in patient injury, illness or death. Reuse, reprocessing or resterilization may also create a risk of contamination of the device and/or cause patient infection or cross-infection, including, but not limited to, the transmission of infectious disease(s) from one patient to another. Contamination of the device may lead to injury, illness or death of the patient.

After use, dispose of product and packaging in accordance with hospital, administrative and/or local government policy.

DEVICE DESCRIPTION

The Retriever consists of a flexible, tapered core wire with a shaped section at the distal end. Platinum markers at the distal end allow fluoroscopic visualization. In addition, the shaped section is also radiopaque. Retriever dimensions are indicated on product label. The Retriever delivery wire has a hydrophilic coating on the distal 101cm to reduce friction during use. The Retriever has a shaft marker to indicate proximity of Retriever tip relative to Microcatheter tip. A torque device is provided with the Retriever to facilitate manipulation and retrieval. The Retriever comes preloaded in an insertion tool to introduce the Retriever into a Microcatheter.

User Information

The Trevo NXT ProVue Retriever should only be used by physicians trained in interventional endovascular procedures.

Contents

One (1) Trevo NXT ProVue Retriever

One (1) Torque Device

One (1) Insertion Tool

Compatibility

Retriever Size	Trevo Pro14 Microcatheter Inner Diameter 0.017 inches (0.43 mm)	Trevo Trak 21 Microcatheter Inner Diameter 0.021 inches (0.53 mm)	Trevo™ Pro18 Microcatheter Inner Diameter 0.021 inches (0.53 mm)	Excelsior® XT-27® Microcatheter (REF XT275081) Inner diameter 0.027 inches (0.69 mm)	Recommended Minimum Vessel ID (mm)
Trevo NXT 3x32	✓	✓	✓	✓	1.4
Trevo NXT 4x28		✓	✓	✓	
Trevo NXT 4x41		✓	✓	✓	
Trevo NXT 6x37		✓	✓	✓	2.5

Compatibility of the Retriever with other microcatheters has not been established. Performance of the Retriever device may be impacted if a different microcatheter is used.

Balloon Guide Catheters and Aspiration Catheters (commercially available aspiration catheters with minimum inner diameter 0.058 inches (1.47 mm)) are recommended for use during thrombus removal procedures.

INTENDED USE/INDICATIONS FOR USE

- The Trevo Retriever is indicated for use to restore blood flow in the neurovasculature by removing thrombus for the treatment of acute ischemic stroke to reduce disability in patients with a persistent, proximal anterior circulation, large vessel occlusion, and smaller core infarcts who have first received intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA). Endovascular therapy with the device should start within 6 hours of symptom onset.

- The Trevo Retriever is intended to restore blood flow in the neurovasculature by removing thrombus in patients experiencing ischemic stroke within 8 hours of symptom onset. Patients who are ineligible for intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA) or who fail IV t-PA therapy are candidates for treatment.
- The Trevo Retriever is indicated for use to restore blood flow in the neurovasculature by removing thrombus for the treatment of acute ischemic stroke to reduce disability in patients with a persistent, proximal anterior circulation, large vessel occlusion of the internal carotid artery (ICA) or middle cerebral artery (MCA)-M1 segments with smaller core infarcts (0-50cc for age <80 years, 0-20cc for age ≥80 years). Endovascular therapy with the device should start within 6-24 hours of time last seen well in patients who are ineligible for intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA) or who fail IV t-PA therapy.

CONTRAINDICATIONS

None known.

WARNINGS

SPECIFIC WARNINGS FOR INDICATION 1

- The safety and effectiveness of the Trevo Retrievers in reducing disability has not been established in patients with large core infarcts (i.e., ASPECTS ≤ 7). There may be increased risks, such as intracerebral hemorrhage, in these patients.
- The safety and effectiveness of the Trevo Retrievers in reducing disability has not been established or evaluated in patients with occlusions in the posterior circulation (e.g., basilar or vertebral arteries) or for more distal occlusions in the anterior circulation.

SPECIFIC WARNINGS FOR INDICATION 2

- To reduce risk of vessel damage, take care to appropriately size Retriever to vessel diameter at intended site of deployment.

SPECIFIC WARNINGS FOR INDICATION 3

- The safety and effectiveness of the Trevo Retrievers in reducing disability has not been established in patients with large core infarcts (i.e., ASPECTS ≤ 7). There may be increased risks, such as intracerebral hemorrhage, in these patients.
- The safety and effectiveness of the Trevo Retrievers in reducing disability has not been established or evaluated in patients with occlusions in the posterior circulation (e.g., basilar or vertebral arteries) or for more distal occlusions in the anterior circulation.
- Users should validate their imaging software analysis techniques to ensure robust and consistent results for assessing core infarct size.

GENERAL WARNINGS APPLIED TO ALL INDICATIONS

- Administration of IV t-PA should be within the currently approved window
- To reduce risk of vessel damage, adhere to the following recommendations:
 - Do not perform more than six (6) retrieval attempts in same vessel using Retriever devices.
 - Maintain Retriever position in vessel when removing or exchanging Microcatheter.
- To reduce risk of kinking/fracture, adhere to the following recommendations:
 - Immediately after unsheathing Retriever, position Microcatheter or Aspiration Catheter tip marker over the proximal section of the Retriever. Maintain this position during manipulation and withdrawal.
 - Do not rotate or torque Retriever.
 - Use caution when passing Retriever through stented arteries.
- The Retriever is a delicate instrument and should be handled carefully. Before use and when possible during procedure, inspect device carefully for damage. Do not use a device that shows signs of damage. Damage may prevent device from functioning and may cause complications.
- Do not advance or withdraw Retriever against resistance or significant vasospasm. Moving or torquing device against resistance or significant vasospasm may result in damage to vessel or device. Assess cause of resistance using fluoroscopy and if needed resheath the device to withdraw.
- If Retriever is difficult to withdraw from the vessel, do not torque Retriever. Advance Microcatheter or Aspiration Catheter over the Retriever and remove devices as a unit. If undue resistance is met when withdrawing the Retriever into the Microcatheter, consider exchanging for a larger diameter Aspiration Catheter. Gently withdraw the Retriever and larger diameter catheter as a unit.
- Administer anti-coagulation and anti-platelet medications per standard institutional guidelines.
- Do not use open or damaged packages.
- Do not expose Retriever to organic solvents.

PRECAUTIONS

- Store in cool, dry, dark place
- Use by “Use By” date.
- Exposure to temperatures above 54°C (130°F) may damage device and accessories. Do not autoclave.
- Use Retriever in conjunction with fluoroscopic visualization and proper anti-coagulation agents.
- To prevent thrombus formation and contrast media crystal formation, maintain a constant infusion of appropriate flush solution through all catheter lumens.
- Users should take all necessary precautions to limit X-ray radiation doses to patients and themselves by using sufficient shielding, reducing fluoroscopy times, and modifying X-ray technical factors whenever possible.

ADVERSE EVENTS

Procedures requiring percutaneous catheter introduction should not be attempted by physicians unfamiliar with possible complications which may occur during or after the procedure. Possible complications include, but are not limited to, the following:

- air embolism
- hematoma or hemorrhage at puncture site
- infection
- distal embolization
- pain/headache
- vessel spasm
- thrombosis
- dissection
- perforation
- emboli
- acute occlusion
- ischemia
- intracranial hemorrhage
- false aneurysm formation
- neurological deficits including stroke
- death

Use of device requires fluoroscopy which presents potential risks to physicians and patients associated with x-ray exposure. Possible risks include, but are not limited to, the following:

- alopecia,
- burns ranging in severity from skin reddening to ulcers,
- cataracts,
- delayed neoplasia

Adverse Event Reporting

Please notify your Stryker Neurovascular representative immediately if a device malfunctions or patient complication or injury is experienced or suspected. Please make every attempt to retain any suspect device, its associated components and their packaging for return to Stryker Neurovascular.

HOW SUPPLIED

Stryker Neurovascular products are sterile and non-pyrogenic in unopened packaging that is designed to maintain sterility unless the primary product pouch has been opened or damaged.

Do not use if package is opened or damaged.

Do not use if labeling is incomplete or illegible.

Handling and Storage

Store in a cool, dry, dark place.

OPERATIONAL INSTRUCTIONS

Recommended Preparation Procedure

1. Flush Retriever package hoop with saline. Hydrate for 2 minutes minimum before removing Retriever from hoop. Keep Retriever hydrated.
2. Prepare and place Balloon Guide Catheter or Guide Catheter into internal carotid artery, common carotid artery or subclavian artery as specified in guide catheter labeling.
3. Connect rotating hemostasis valve to Microcatheter hub.
4. Using conventional catheterization techniques, place Microcatheter into target vessel using a standard neurovascular guidewire. Anatomy permitting, position Microcatheter tip distal to thrombus.

5. Remove guidewire from Microcatheter. Inject contrast media through Microcatheter to visualize distal vasculature. Flush Microcatheter.
6. Remove insertion tool and preloaded Retriever as a unit from package hoop. Do not allow Retriever to exit insertion tool tip or to retract further into insertion tool.
7. Important: Introduce insertion tool half way into the rotating hemostasis valve and use syringe or infusion line to flush insertion tool until saline exits the proximal end of the insertion tool. If insertion tool is not properly flushed, it may be difficult to advance the Retriever through the insertion tool.
8. Seat insertion tool into Microcatheter hub and close rotating hemostasis valve tightly to secure insertion tool in place.
9. Advance Retriever until half of its length has been inserted into Microcatheter. Remove insertion tool.

Recommended Retrieval Procedure

1. Continue to advance the Retriever into the Microcatheter. Once the fluoro-saver markers on the proximal Retriever wire reach the Microcatheter hub or proximal end of the Rotating Hemostasis Valve, advance the Retriever under fluoroscopic guidance.
2. Advance Retriever until the distal tip aligns with the distal tip of the Microcatheter.
3. Retract Microcatheter while applying gentle forward force to Retriever to deploy shaped section of Retriever within clot. Position Microcatheter tip marker over the proximal section of the Retriever.
4. If using an Aspiration Catheter, position Aspiration Catheter just proximal to the Microcatheter tip, then remove the Microcatheter.

WARNING: To reduce risk of kinking/fracture, maintain Microcatheter or Aspiration Catheter tip marker over the proximal section of the Retriever during manipulation and withdrawal of the Retriever.

5. After deploying Retriever, visualize strut expansion and allow sufficient time for clot to integrate into the Retriever (approximately 5 minutes).
6. If using a Balloon Guide Catheter, inflate balloon to occlude vessel as specified in Balloon Guide Catheter labeling.
7. If using an Aspiration Catheter, position Aspiration Catheter tip marker over the proximal section of the Retriever while applying aspiration using a 60 mL syringe or an aspiration pump.
8. Position and lock torque device onto Retriever wire at Microcatheter or Aspiration Catheter rotating hemostasis valve.
9. Continue aspirating through Aspiration Catheter while the Retriever and Aspiration Catheter are withdrawn as a unit.
10. Slowly withdraw Retriever with Microcatheter or Aspiration Catheter as a unit to Balloon Guide Catheter tip while applying aspiration to Balloon Guide Catheter using 60 mL syringe.

Note: Aspiration through the balloon guide catheter with an aspiration pump is not recommended.

11. Continue vigorous aspiration until Retriever with Microcatheter or Aspiration Catheter are withdrawn to guide catheter hub.

Note: If withdrawal into Balloon Guide Catheter or Guide Catheter is difficult, deflate Balloon Guide Catheter balloon and simultaneously withdraw all devices as a unit through sheath. Remove sheath if necessary.

12. Disconnect Balloon Guide Catheter, Guide Catheter rotating hemostasis valve and fully remove Retriever with Microcatheter or Aspiration Catheter as a unit from guide catheter.
13. Attach 60 mL syringe to Balloon Guide Catheter hub and aspirate.
14. Deflate Balloon Guide Catheter balloon.
15. Clean the device with saline. Inspect Retriever for damage. Do not reuse Retriever if core wire, shaped section or platinum weave appears damaged. If not damaged, the Retriever may be used for up to three (3) retrieval attempts. A retrieval attempt is one (1) advancement and complete withdrawal cycle.

CLINICAL STUDIES

Safety and Effectiveness Information

DAWN™ Study to support Indication 3

DAWN (DWI and CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention) was a prospective, randomized, multi-center, controlled trial designed to evaluate the hypothesis that Trevo™ Retriever thrombectomy plus medical management leads to superior clinical outcomes at 90 days as compared to medical management alone in appropriately selected subjects experiencing an acute ischemic stroke when treatment is initiated within 6-24 hours after last seen well. A total of 206 subjects were enrolled across 26 investigative sites: 107 subjects (51.9%) were randomized to the Treatment Arm and 99 subjects (48.1%) were randomized to the Control Arm. The mean UW-mRS values at 90 days were 5.5 in the Treatment arm vs 3.4 in the Control arm; the core infarct adjusted group difference in utility-weighted degree of disability was 2.0 (95% Bayesian Credible Interval, 1.1 to 3.0, posterior probability

of superiority >0.9999). Treatment with Trevo™ Retriever led to higher rates of functional independence (mRS 0-2) at 90 days, 48.6% vs. 13.1%; core infarct adjusted group difference 32.8% (95% Credible Interval, 21.1% to 44.1%, posterior probability of superiority >0.9999). The rate of symptomatic intracranial hemorrhage at 24 hours was higher in patients undergoing endovascular therapy. Patients and/or their legally authorized representatives should be advised of this risk during the treatment decision-making process. There is greater level of uncertainty in the results shown for subjects in the 18-24 hour time from last seen well.

Key Inclusion Criteria

Acute ischemic stroke with confirmed occlusion of intracranial ICA and/or M1, that failed or were contraindicated for IV t-PA, treatment within 6-24 hours after time last known well, baseline NIHSS ≥10, informed consent given and age 18 or over; In patients younger than 80, a stroke score equal to or greater than 10 must be associated with a core volume less than 51ml. In patients 80 or older, the stroke score must be greater than 10 and volume less than 21ml. Clinical-core mismatch which is defined as the mismatch between baseline infarct volume (or core) on CT or MRI imaging and the extent of total brain tissue at risk. Infarct volume was assessed with the use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) or perfusion CT and was measured with one of the commercially available automated software packages (RAPID, IschemaView).

Key Exclusion criteria

Rapid improvement in neurological status to an NIHSS <10 or evidence of vessel recanalization prior to randomization; Arterial blood pressure > 185/110 mmHg; laboratory evidence of electrolyte imbalance (i.e. sodium <130 mmol/L, potassium<3 mEq/L or >6 mEq/L); laboratory evidence of renal failure (i.e. serum creatinine >3.0 mg/dL (264 μmol/L); laboratory evidence of coagulation abnormalities (i.e., platelet count <50,000/uL, APTT>3 times normal or INR>3.0, if given factor Xa inhibitor 24-48 hours ago must have normal PTT); laboratory evidence of bleeding (i.e. hemoglobin <7mmol/L).

The primary endpoint was 90-day disability assessed by modified Rankin scale (mRS). The secondary objective is to provide evidence that endovascular reperfusion with Trevo Retriever is associated with a significant reduction in median infarct size compared to the control group at 24 (-6/+24) hours post randomization. Secondary endpoints include proportion of subjects with good functional outcome at 90 days (mRS of 0-2); proportion of subjects with NIHSS drop of ≥10 points from baseline or NIHSS score 0 or 1; difference between treatment and control arm in all cause mortality; difference in median final infarct size at 24 hours; difference in revascularization rates at 24 hours; and rate of reperfusion to TIC1 >2b.

The safety outcomes include incidence of stroke-related mortality at 90 days; incidence of SICH, neurological deterioration, procedure-related and device-related serious adverse events.

90 Day Modified Rankin Scale ITT Population

Modified Rankin Scale (mRS)	Treatment Arm N=107	Control Arm N=99
0 - No symptoms / UW = 10	9.3% (10/107)	4.0% (4/99)
1 - No significant disability / UW = 9.1	22.4% (24/107)	5.1% (5/99)
2 - Slight disability / UW = 7.6	16.8% (18/107)	4.0% (4/99)
3 - Moderate disability / UW = 6.5	13.1% (14/107)	16.2% (16/99)
4 - Moderately severe disability / UW = 3.3	13.1% (14/107)	34.3% (34/99)
5 - Severe disability / UW = 0	6.5% (7/107)	18.2% (18/99)
6 - Dead / UW = 0	18.7% (20/107)	18.2% (18/99)
90 Day mRS [0-2]	48.6% (52/107)	13.1% (13/99)
90 Day Weighted mRS*		
Mean ± SD (N)	5.5 ± 3.8 (107)	3.4 ± 3.1 (99)
Median (Q1, Q3)	6.5 (0.0, 9.1)	3.3 (0.0, 6.5)
Range (min, max)	(0.0, 10.0)	(0.0, 10.0)
[95% Conf. Interval]¹	[4.8, 6.3]	[2.7, 4.0]
¹By normal approximation		
*mRS = (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6) was assigned a corresponding numerical value = (10, 9.1, 7.6, 6.5, 3.3, 0.0), which represents its clinical utility		

Co-Primary outcomes ITT population

Outcome	Intervention (N=107)	Control (N=99)	Mean Absolute Difference (95% CI)	Posterior mean benefit, core-adjusted (95% credible interval) *	Probability of superiority
Utility-Weighted mRS-mean (SD)	5.5 (3.8)	3.4 (3.1)	2.1 (1.2, 3.1)	2.0 (1.1, 3.0)	>0.9999¹
Functional Independence (mRS 0-2)	48.6%	13.1%	35.5% (23.9%, 47.0%)	32.8% (21.1%, 44.1%)	>0.9999

¹Estimated by Bayesian general linear model adjusting for Core Infarct

¹The overall probability of a device benefit is then the average of the benefit probabilities for the imputed data sets, weighted by the imputation probabilities of those data sets. This probability is 0.999986.

The second secondary effectiveness endpoint was the NIHSS drop of ≥10 points from baseline or an NIHSS score of 0 or 1.

Early Neurological Response at Day 5-7/Discharge

Outcome	Intervention N=107	Control N=99	Mean Absolute Difference (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	p-value
Early Response†	47.7%	19.2%	28.5% (16.2%, 40.7%)	2.5 (1.6, 3.9)	<0.001

†Defined as NIHSS drop of ≥ 10 points from baseline or NIHSS 0 or 1 at day 5-7 or discharge (whichever was earlier).The p-value was not adjusted for multiplicity.

The secondary effectiveness outcome was the revascularization rates at 24 hours defined as the presence of partial or complete recanalization.

Revascularization rates at 24 hours

	Total N=206	Treatment Arm N=107	Control Arm N=99	Difference [95% CI]	p-value
Difference in revascularization rates at 24 (-6/+24) hours from randomization	58.7% (121/206)	76.6% (82/107)	39.4% (39/99)	37.2% [24.7%, 49.8%]	< 0.0001¹

Revascularization at 24 hours was defined as the presence of partial or complete recanalization.

a. t-test. The p-value was not adjusted for multiplicity.

The primary safety endpoint was the incidence of stroke-related mortality at 90 days. The secondary safety outcomes for both Treatment and Control Arms are incidence of SICH, by ECASS definition, within 24 (-6/+24) hours post randomization (time zero), and incidence of neurological deterioration from baseline NIHSS score through Day 5-7/discharge (whichever is earlier) post randomization. Neurological deterioration was defined as ≥ 4 point increase in the NIHSS score from the baseline score.

Stroke-Related Mortality at 90 Days

	Total N=206	Treatment Arm N=107	Control Arm N=99	Difference [95% CI]¹	p-value
Incidence of all stroke-related mortality at 90 days	17.0% (35/206)	15.9% (17/107)	18.2% (18/99)	-2.3% [-12.6%, 8.0%]	0.7126¹

¹By normal approximation

a. t-test. The p-value was not adjusted for multiplicity.

The secondary safety outcome was the Incidence of SICH, by ECASS III definition, within 24 (-6/+24) hours post randomization (time zero).

Incidence of SICH by CEC Adjudication

	Total N=206	Treatment Arm N=107	Control Arm N=99	Difference [95% CI]¹	p-value
SICH at 24 (-6/+24) hrs post randomization	4.4% (9/206)	5.6% (6/107)	3.0% (3/99)	2.6% [-2.9%, 8.1%]	0.5011¹

¹By normal approximation

a. Fisher's exact test. The p-value was not adjusted for multiplicity.

Incidence of neurological deterioration was defined as a ≥ 4 point increase in the NIHSS score from baseline through Day 5-7/Discharge post randomization (time zero).

Incidence of Neurological Deterioration by CEC Adjudication

	Total N=206	Treatment Arm N=107	Control Arm N=99	Difference [95% CI] ¹	p-value
Incidence of neurological deterioration between baseline and Day 5 to 7/ Discharge	19.9% (41/206)	14.0% (15/107)	26.3% (26/99)	-12.2% [-23.1%, -1.4%]	0.0358*

¹By normal approximation

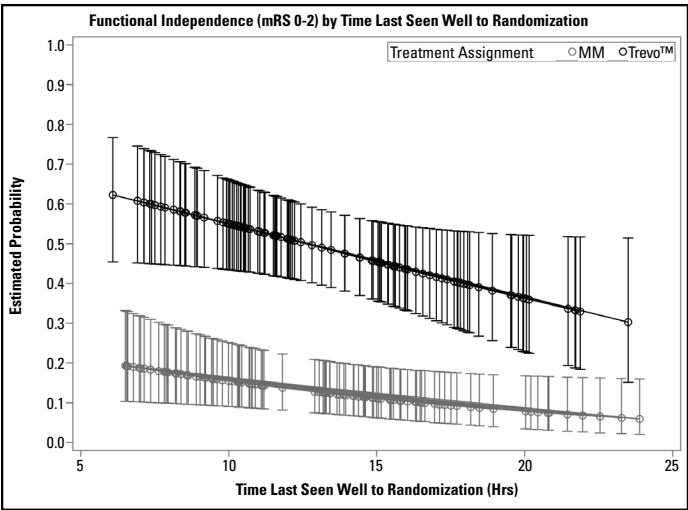
a. t-test. The p-value was not adjusted for multiplicity.

Functional independence (90 Day mRS 0-2) Sub-grouped by Time

TLSW Intervals	Treatment	Control	Difference	p-value
6-9 hrs	50.0% (9/18)	14.3% (3/21)	35.7% [8.2%, 63.2%]	0.0346 ^a
9-12 hrs	58.1 % (18/31)	25.0% (6/24)	33.1% [8.5%, 57.6%]	0.0273 ^a
6-12 hrs Total	55.1% (27/49)	20.0% (9/45)	35.1% [16.9%, 53.3%]	0.0006^a
12-15 hrs	37.5% (6/16)	9.1% (2/22)	28.4% [1.8%, 55.0%]	0.0498 ^a
15-18 hrs	50.0% (13/26)	5.3% (1/19)	44.7% [23.1%, 66.4%]	0.0025 ^a
18-21 hrs	36.4% (4/11)	0.0% (0/8)	36.4% [7.9%, 64.8%]	0.1032 ^a
21-24 hrs	40.0% (2/5)	20.0% (1/5)	20.0% [-35.4%, 75.4%]	1.0000 ^a
12-24 Total*	43.1% (25/58)	7.4% (4/54)	35.7% [21.2%, 50.2%]	< 0.0001^a

a. Fisher's exact test

* Greater level of uncertainty in the results shown for subjects in the 18-24 hour time from last seen well
The p-value was not adjusted for multiplicity.



The following table is a summary of all serious and non-serious adverse events for all Control Arm and Treatment Arm subjects by MedDRA Dictionary System Organ Classes (SOC).

MedDRA* System Organ Class	Treatment arm N=107						Control Arm N=99					
	SAEs	Subjects with SAEs	Non SAEs	Subjects with Non SAEs	Total AEs	Subjects with Total AEs	SAEs	Subjects with SAEs	Non SAEs	Subjects with Non SAEs	Total AEs	Subjects with Total AEs
Any Adverse Event (AE)	65	41 (38.3%)	476	102 (95.3%)	541	103 (96.3%)	83	47 (47.5%)	473	91 (91.9%)	556	91 (91.9%)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	11	10 (9.3%)	11	10 (9.3%)	1	1 (1.0%)	8	8 (8.1%)	9	8 (8.1%)
Cardiac disorders	8	7 (6.5%)	37	29 (27.1%)	45	33 (30.8%)	6	5 (5.1%)	29	24 (24.2%)	35	28 (28.3%)
Endocrine disorders	0	0	1	1 (0.9%)	1	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	1	1 (0.9%)	0	0	1	1 (0.9%)	0	0	2	2 (2.0%)	2	2 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	7	6 (5.6%)	42	30 (28.0%)	49	34 (31.8%)	12	11 (11.1%)	38	28 (28.3%)	50	34 (34.3%)
General disorders and administration site conditions	0	0	22	18 (16.8%)	22	18 (16.8%)	0	0	17	15 (15.2%)	17	15 (15.2%)
Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.0%)	1	1 (1.0%)
Immune system disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.0%)	1	1 (1.0%)
Infections and infestations	6	6 (5.6%)	46	34 (31.8%)	52	38 (35.5%)	7	7 (7.1%)	54	41 (41.4%)	61	43 (43.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	2	2 (1.9%)	8	7 (6.5%)	10	9 (8.4%)	2	2 (2.0%)	8	6 (6.1%)	10	7 (7.1%)
Investigations	0	0	5	5 (4.7%)	5	5 (4.7%)	0	0	10	10 (10.1%)	10	10 (10.1%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	76	47 (43.9%)	76	47 (43.9%)	0	0	62	34 (34.3%)	62	34 (34.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	11	10 (9.3%)	11	10 (9.3%)	2	2 (2.0%)	22	15 (15.2%)	24	16 (16.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	0	0	1	1 (0.9%)	1	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	21	21 (19.6%)	95	63 (58.9%)	116	71 (66.4%)	34	30 (30.3%)	88	53 (53.5%)	122	66 (66.7%)
Psychiatric disorders	1	1 (0.9%)	26	24 (22.4%)	27	24 (22.4%)	2	2 (2.0%)	30	27 (27.3%)	32	28 (28.3%)
Renal and urinary disorders	0	0	18	15 (14.0%)	18	15 (14.0%)	1	1 (1.0%)	19	14 (14.1%)	20	15 (15.2%)
Reproductive system and breast disorders	0	0	1	1 (0.9%)	1	1 (0.9%)	0	0	2	2 (2.0%)	2	2 (2.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14	11 (10.3%)	33	28 (26.2%)	47	33 (30.8%)	11	9 (9.1%)	42	34 (34.3%)	53	37 (37.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	3	3 (2.8%)	3	3 (2.8%)	0	0	10	7 (7.1%)	10	7 (7.1%)
Surgical and medical procedures	1	1 (0.9%)	1	1 (0.9%)	2	2 (1.9%)	1	1 (1.0%)	2	2 (2.0%)	3	3 (3.0%)
Vascular disorders	4	3 (2.8%)	39	33 (30.8%)	43	34 (31.8%)	4	4 (4.0%)	28	21 (21.2%)	32	23 (23.2%)

*MedDRA v17.0 was used.

MR CLEAN study to support Indication 1

MR CLEAN was a large, prospective, randomized, open label, controlled, multicenter trial in which every endovascular hospital center in the Netherlands participated. Intra-arterial treatment plus usual care (which could include intravenous administration of IV t-PA) was compared with usual care alone (control group) in patients with acute ischemic stroke and a proximal intracranial arterial occlusion of the anterior circulation that was confirmed on vessel imaging. MR CLEAN randomized 500 patients (233 treatment ["IAT"], 267 control) at 16 medical centers. Retrievable stents (including the Trevo™ Retriever product family) were used in 190 of the 233 patients (81.5%) assigned to the IAT arm, of which 120/190 subjects received first line intra-arterial treatment with a Trevo Retriever and 104/120 received IV t-PA within 3 hours from symptoms onset compared to the entire MR CLEAN Medical Management (MM) control group, of which 224 of 249 were treated with IV t-PA in accordance with FDA labeling. Of the 120 subjects who received first line intra-arterial treatment with a Trevo Retriever, 24 subjects had concomitant carotid stenting. These subjects are excluded from the efficacy summary below resulting in a primary efficacy cohort of 96 Trevo Retriever treated subjects. Subjects with IA Lytic usage or use of other mechanical thrombectomy devices after Trevo Retriever were counted as failures in efficacy summaries below.

Key Inclusion Criteria for MR CLEAN

Acute ischemic stroke with confirmed occlusion of ICA, M1, M2, A1 or A2, treatment within 6 hours of symptom onset, and a NIHSS >2, CT or MRI scan ruling out intracranial hemorrhage; informed consent given; and age 18 or over.

Key Inclusion Criteria for Trevo Retriever Subset

Additional key inclusion criteria for Trevo Retriever subset (FDA Cohort) analysis from MR CLEAN: first line treatment with Trevo Retriever and IV t-PA treatment within 3 hours of symptoms onset.

Key Exclusion criteria for MR CLEAN

Arterial blood pressure > 185/110 mmHg; blood glucose <2.7 or > 22.2 mmol/L; intravenous treatment with thrombolytic therapy in a dose exceeding 0.9 mg/kg alteplase or 90 mg; intravenous treatment with thrombolytic therapy despite contra-indications (i.e., major surgery, gastrointestinal bleeding or urinary tract bleeding within the previous 2 weeks, or arterial puncture at a non-compressible site within the previous 7 days; cerebral infarction in the distribution of the relevant occluded artery in the previous 6 weeks; laboratory evidence of coagulation abnormalities (i.e., platelet count <40x10⁹/L, APTT>50 sec or INR>3.0).

The primary effectiveness endpoint was to demonstrate that Trevo Retriever thrombectomy plus MM leads to superior functional independence (mRS <3) at 90 days as compared to MM alone in eligible subjects experiencing an acute ischemic stroke. Based on the analysis, the IAT Trevo Retriever treatment resulted in a highly significant treatment effect when adjusted for sites, IV t-PA use, and baseline NIHSS.

Primary Effectiveness Endpoint

Variable	Ratio for Binary Variables	Odds Ratio [95% CI]	p-value
Trevo Excluding Concomitant Carotid Stenting	Trevo vs MM	1.88 [1.07, 3.29]	0.014 ¹
IV t-PA	Yes vs No	1.45 [0.60, 3.52]	0.4134 ²
NIHSS	>14 or ≤14	0.41 [0.24, 0.69]	0.0010 ²

¹One-sided t-test.

²Two-sided t-test.

Distribution of 90-day mRS*

mRS	Trevo Excluding Concomitant Carotid Stenting (N=96)	90 DAY Mr Clean/Control (N=249)
0	4.2% (4/96)	0.4% (1/249)
1	8.3% (8/96)	5.2% (13/249)
2	17.7% (17/96)	13.7% (34/249)
3	15.6% (15/96)	16.5% (41/249)
4	32.3% (31/96)	31.3% (78/249)
5	7.3% (7/96)	10.4% (26/249)
6	14.6% (14/96)	22.5% (56/249)
mRS [0, <3] with Any IA Lytic use Considered Treatment Failure*	29.2% (28/96)	19.3% (48/249)

*1 subject with IA lytic use was counted as a failure.

*Subjects in both arms received IV tPA within 3 hours (81 out of 96 subjects in the Trevo Retriever cohort and 224 out of 249 subjects in the medical management arm).

The primary safety objective analysis was defined as the all-cause mortality rate between Trevo Retriever plus medical management in comparison to the all-cause mortality rate in the medical management alone control group.

	Trevo FDA Cohort % (x/n) (LCL, UCL) ¹	MM % (x/n) (LCL, UCL) ¹
Mortality by 90 Days	13.33 (16/120) (7.82, 20.75)	22.89 (57/249) (17.82, 28.62)

¹Two-sided 95% Exact Clopper Pearson confidence intervals.

The first secondary effectiveness endpoint was the percentage of patients with no intra-cranial occlusion assessed by a consensus review by up to three readers after 24 hours. The endpoint was assessed by CTA MRA using the Arterial Occlusive Lesion (AOL) scale.

	Trevo Excluding Concomitant Carotid Stenting % (x/N ¹) (LCL, UCL) ²	MM % (x/N ¹) (LCL, UCL) ²
Occlusion Free (24 Hours)	77.5% (62/80) (66.8, 86.1)	33.51 (65/194) (26.90, 40.62)

¹Subjects without 24 hour CTA MRA were excluded from this analysis

²Two-sided 95% Exact Clopper Pearson confidence intervals.

The second secondary effectiveness endpoint is the percentage of Trevo Retriever patients that achieved recanalization (TICI 2a or better). This endpoint was also assessed by a consensus review by at least three readers.

	Trevo Excluding Concomitant Carotid Stenting % (x/N) (LCL, UCL) ¹
Revascularization Success (TICI ≥ 2a)	81.3% (78/96) (72.0, 88.5)

¹Two-sided 95% Exact Clopper Pearson confidence intervals.

The third effectiveness endpoint was defined as the difference in neurological outcomes assessed by NIHSS at 24 hours and at 5-7 days post-randomization between Trevo Retriever plus medical management in comparison to the MM control group.

NIHSS	Trevo Excluding Concomitant Carotid Stenting Mean ± SD (N) Median (Min, Max) (LCL, UCL) ²	MM Mean ± SD (N) Median (Min, Max) (LCL, UCL) ²
NIHSS (24 Hours)	14.23 ± 9.23 (96) 14.00 (1, 42) (12.36, 16.10)	16.19 ± 7.77 (240) 16 (0, 42) (15.20, 17.18)
NIHSS (5-7 Days) ¹	13.02 ± 12.16 (94) 12.00 (0, 42) (10.53, 15.51)	15.76 ± 11.49 (237) 15 (0, 42) (14.29, 17.23)

¹Subjects with missing NIHSS were excluded from this analysis. Subjects who expired prior to discharge were assigned a NIHSS value of 42.

²Two-sided 95% confidence limits by normal approximation.

The following table summarizes all adverse events through 90 days post randomization, for the Trevo™ Retriever cohort of subjects, utilizing the MR CLEAN study categorization. For all safety analyses, subjects exposed to Trevo Retriever with or without carotid stenting are included.

MR CLEAN Class	Trevo FDA Cohort	MM
	120 Subjects w/189 Events % (x/N) [LCL, UCL] [†] Number of Events	249 Subjects w/331 Events % (x/N) [LCL, UCL] [†] Number of Events
Ischemic stroke	2.5% (3/120) [0.5%, 7.1%] 3	0.8% (2/249) [0.1%, 2.9%] 2
Symptomatic intracranial hemorrhage	7.5% (9/120) [3.5%, 13.8%] 9	6.8% (17/249) [4.0%, 10.7%] 17
Extracranial hemorrhage	2.5% (3/120) [0.5%, 7.1%] 3	4.4% (11/249) [2.2%, 7.8%] 11
Cardiac Ischemia	0	2.0% (5/249) [0.7%, 4.6%] 5
Allergic reaction	1.7% (2/120) [0.2%, 5.9%] 2	0.4% (1/249) [0.0%, 2.2%] 1
Pneumonia	18.3% (22/120) [11.9%, 26.4%] 24	19.3% (48/249) [14.6%, 24.7%] 52
Other infection	23.3% (28/120) [16.1%, 31.9%] 34	13.7% (34/249) [9.6%, 18.6%] 41
Other complication	47.5% (57/120) [38.3%, 56.8%] 89	38.6% (96/249) [32.5%, 44.9%] 154
Progression of stroke	20.8% (25/120) [14.0%, 29.2%] 25	18.9% (47/249) [14.2%, 24.3%] 48

[†]Two-sided 95% Exact Clopper Pearson confidence intervals

The following table summarizes all MR CLEAN adverse events through 90 days post randomization, for the FDA cohort, by MedRA coding.

MR CLEAN MedRA v18.0 Coded Adverse Events for FDA cohort over 1% Frequency

MedDRA Preferred Term	Trevo FDA Cohort (N=120) Patients with Events (%)	Control (N=249) Patients with Events (%)
Stroke in evolution	19 (15.8%)	41 (16.5%)
Haemorrhage intracranial	13 (10.8%)	20 (8.0%)
Urinary tract infection	11 (9.2%)	17 (6.8%)
Atrial fibrillation	10 (8.3%)	10 (4.0%)
Pyrexia	6 (5.0%)	6 (2.4%)
Neurological decompensation	6 (5.0%)	6 (2.4%)
Pneumonia aspiration	5 (4.2%)	8 (3.2%)
Delirium	4 (3.3%)	6 (2.4%)
Bone graft	4 (3.3%)	1 (0.4%)
Cardiac failure	3 (2.5%)	7 (2.8%)
Diarrhoea	3 (2.5%)	4 (1.6%)
Urosepsis	3 (2.5%)	4 (1.6%)
Fall	3 (2.5%)	4 (1.6%)
Headache	3 (2.5%)	1 (0.4%)
Ischaemic stroke	3 (2.5%)	1 (0.4%)
Cardiac arrest	2 (1.7%)	0
Hypersensitivity	2 (1.7%)	1 (0.4%)
Clostridium difficile infection	2 (1.7%)	0
Gout	2 (1.7%)	3 (1.2%)
Carotid artery dissection	2 (1.7%)	0
Epilepsy	2 (1.7%)	3 (1.2%)
Depression	2 (1.7%)	4 (1.6%)
Urinary retention	2 (1.7%)	2 (0.8%)
Pulmonary embolism	2 (1.7%)	6 (2.4%)
Haematoma	2 (1.7%)	2 (0.8%)
Anaemia	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Bradycardia	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Seizure	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Respiratory failure	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Gastrointestinal tube insertion	1 (0.8%)	5 (2.0%)
Hypotension	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Phlebitis	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Vasospasm	1 (0.8%)	0
Arrhythmia	0	3 (1.2%)
Myocardial ischaemia	0	3 (1.2%)
Renal failure	0	3 (1.2%)
Deep vein thrombosis	0	3 (1.2%)

TREVO 2 study to support Indication 2

The TREVO 2 (Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke) clinical trial assessed the safety and efficacy of the Trevo™ Retriever device in comparison to the Merci™ Retriever. One hundred and seventy-eight (178) patients were enrolled and randomized to treatment with either the Trevo Retriever (N=88) or the Merci Retriever (N=90). Key inclusion criteria were: patients with a large-vessel occlusion who failed or were ineligible for intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA) and who could be treated within 8 hours of stroke symptom onset; age 18-85; 8 ≤ NIHSS ≤ 29; and angiographic confirmation of a persistent large vessel occlusion in the internal carotid, middle cerebral (M1 and/or M2 segments), basilar and/or vertebral arteries. Key exclusion criteria were: stenosis in a proximal vessel that requires treatment or that prevents access to the thrombus with the assigned study device.

The primary effectiveness endpoint was revascularization defined as at least TIC1 2 flow after use of the assigned device, as measured by a Core Lab. Subjects with a baseline TIC1 2a by Core Lab and subjects in whom the device was never attempted were excluded from the analyses shown in the table below.

The primary safety endpoint was incidence of procedure-related serious adverse events (PRSAEs) through 24 hours post procedure defined as the following: vascular perforation or intramural arterial dissection, symptomatic ICH, embolization to a previously uninvolved territory, access site complication requiring surgical repair or blood transfusion, mortality within 24 hours, device failure (in-vivo breakage), or any other complications judged by the Clinical Events Committee to be related to the procedure.

TREVO 2 Study Endpoints
(Patients with Baseline TIC1 0 or 1, Study Device Attempted)

Endpoint	Trevo N=79 pts	Merci N=81 pts	Difference [95% CI] ^a	p-value
Primary Effectiveness Endpoint				
Post-Device Revascularization Success (TIC1 ≥ 2a) Any Adjunctive Therapy Use Considered Treatment Failure [95% Conf. Interval] ^a	79.7% (63/79) [69.2%, 88.0%]	49.4% (40/81) [38.1%, 60.7%]	30.4% [15.0%, 44.1%]	<0.0001 ^c <0.0001 ^d
Post-Device Revascularization Success (TIC1 ≥ 2a) Any IA Lytic use Considered Treatment Failure [95% Conf. Interval] ^a	87.3% (69/79) [78.0%, 93.8%]	58.0% (47/81) [46.5%, 68.9%]	29.3% [15.0%, 42.4%]	<0.0001 ^c <0.0001 ^d
Primary Safety Endpoint				
Composite Events [95% Conf. Interval] ^a	13.9% (11/79) [7.2%, 23.6%]	23.5% (19/81) [14.8%, 34.2%]	-9.5% [-22.1%, 2.8%]	0.1567 ^a
Vessel Perforation	0.0% (0/79)	9.9% (8/81)	-9.9% [-18.5%, -3.9%]	
Intramural Arterial Dissection	0.0% (0/79)	1.2% (1/81)	-1.2% [-6.7%, 3.5%]	
Symptomatic ICH	5.1% (4/79)	9.9% (8/81)	-4.8% [-14.1%, 3.8%]	
Embolization to Previously Uninvolved Territory	7.6% (6/79)	4.9% (4/81)	2.7% [-5.6%, 11.4%]	
Access Site Complication Requiring Surgical Repair or Blood Transfusion	1.3% (1/79)	0.0% (0/81)	1.3% [-3.3%, 6.9%]	
Mortality within 24 hrs	1.3% (1/79)	0.0% (0/81)	1.3% [-3.3%, 6.9%]	
In-vivo Device Failure	0.0% (0/79)	0.0% (0/81)	0.0% [-4.6%, 4.6%]	
Other PR-SAE	0.0% (0/79)	0.0% (0/81)	0.0% [-4.6%, 4.6%]	
mRS 0-2 at 90 days	38.2% (29/76)	17.9% (14/78)	20.2% [6.4%, 34.1%]	0.0068 ^a

a: Exact Clopper Pearson confidence intervals on individual proportions; b: Exact confidence intervals on differences in proportions computed with StatXact Version 8; c: Non-inferiority hypothesis using Blackwelder's method with non-inferiority margin of 10%; d: One-sided Fisher's exact test of superiority; e: Two-sided Fisher's exact test.

WARRANTY

Stryker Neurovascular warrants that reasonable care has been used in the design and manufacture of this instrument. **This warranty is in lieu of and excludes all other warranties not expressly set forth herein, whether express or implied by operation of law or otherwise, including, but not limited to, any implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose.** Handling, storage, cleaning and sterilization of this instrument as well as other factors relating to the patient, diagnosis, treatment, surgical procedures and other matters beyond Stryker Neurovascular's control directly affect the instrument and the results obtained from its use. Stryker Neurovascular's obligation under this warranty is limited to the repair or replacement of this instrument and Stryker Neurovascular shall not be liable for any incidental or consequential loss, damage or expense directly or indirectly arising from the use of this instrument. Stryker Neurovascular neither assumes, nor authorizes any other person to assume for it, any other or additional liability or responsibility in connection with this instrument. **Stryker Neurovascular assumes no liability with respect to instruments reused, reprocessed or resterilized and makes no warranties, express or implied, including but not limited to merchantability or fitness for a particular purpose, with respect to such instruments.**

Extractor de trombos ProVue Trevo NXT™

ONLY

Precaución: las leyes federales de los Estados Unidos sólo permiten la venta de este dispositivo bajo prescripción facultativa.

ADVERTENCIA

El contenido se suministra ESTÉRIL mediante óxido de etileno (OE). No usar si la barrera estéril está dañada. Si se encuentran daños, llamar al representante de Stryker Neurovascular.

Para un solo uso. No reutilizar, reprocesar o reesterilizar. La reutilización, el reprocesamiento o la reesterilización pueden comprometer la integridad estructural del dispositivo y/o causar su fallo, lo que a su vez puede resultar en lesiones al paciente, enfermedad o la muerte. La reutilización, el reprocesamiento o la reesterilización pueden también crear el riesgo de contaminación del dispositivo y/o causar infección o infección cruzada al paciente, que incluye, entre otros, la transmisión de enfermedades infecciosas de un paciente a otro. La contaminación del dispositivo puede causar lesiones, enfermedad o la muerte del paciente.

Después de su uso, desechar el producto y su envase de acuerdo a las normas del hospital, administrativas y/o de las autoridades locales.

DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

El extractor de trombos consta de una guía núcleo flexible y conificada con una sección moldeada en el extremo distal. Los marcadores de platino, situados en el extremo distal, permiten la visualización fluoroscópica. Además, la sección moldeada también es radiopaca. Las dimensiones del extractor de trombos se indican en la etiqueta del producto. El extractor de trombos posee un revestimiento hidrofílico en los 101 cm distales para reducir la fricción durante el uso. El extractor de trombos presenta un marcador de cuerpo que indica la proximidad de su punta con respecto a la del microcatéter. El dispositivo de torsión suministrado con el extractor de trombos facilita la manipulación. Se suministra una herramienta de inserción para introducir el extractor de trombos en los microcatéteres.

Información para el usuario

El extractor de trombos ProVue Trevo NXT solo debe ser utilizado por médicos debidamente formados para efectuar intervenciones quirúrgicas endovasculares.

Contenido

Un (1) extractor de trombos ProVue Trevo NXT

Un (1) dispositivo de torsión

Un (1) dispositivo introductor

Compatibilidad

Tamaño del extractor	Diámetro interno del microcatéter Trevo Pro14 0,017 inches (0,43 mm)	Diámetro interno del microcatéter Trevo Trak 21 0,021 inches (0,53 mm)	Diámetro interno del microcatéter Trevo™ Pro18 0,021 inches (0,53 mm)	Diámetro interno del microcatéter Excelsior® XT-27® (REF. XT275081) 0,027 inches (0,69 mm)	Diámetro interno vascular mínimo recomendado (mm)
Trevo NXT 3x32	✓	✓	✓	✓	1,4
Trevo NXT 4x28	✓	✓	✓	✓	
Trevo NXT 4x41	✓	✓	✓	✓	
Trevo NXT 6x37		✓	✓	✓	2,5

No se ha establecido la compatibilidad del extractor con otros microcatéteres. El rendimiento del extractor de trombos puede verse alterado si se utiliza un microcatéter distinto.

Se recomienda el uso de catéteres guía con balón y catéteres de aspiración (catéteres de aspiración disponibles comercialmente con un diámetro interno mínimo de 0,058 inches [1,47 mm]) durante los procedimientos de extracción de trombos.

USO INDICADO/INDICACIONES DE USO

- El extractor Trevo está pensado para el restablecimiento del flujo sanguíneo en la neurovasculatura a través de la extracción de trombos en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo, para reducir la discapacidad en pacientes con circulación anterior proximal persistente, oclusión de

grandes vasos e infartos de núcleo más pequeño que se hayan tratado primero con activador tisular del plasminógeno intravenoso (tPA IV). La terapia endovascular con este dispositivo debe iniciarse en un plazo de 6 horas desde la aparición de los síntomas.

- El extractor Trevo está indicado para restablecer la circulación sanguínea en la neurovasculatura mediante la extracción de trombos en pacientes afectados por un accidente cerebrovascular isquémico en un plazo de 8 horas desde la aparición de los síntomas. Los pacientes a los que no se les puede administrar un activador tisular del plasminógeno intravenoso (tPA IV) o que no responden al tPA IV son candidatos para este tratamiento.
- El extractor de trombos Trevo está pensado para el restablecimiento del flujo sanguíneo en la neurovasculatura a través de la extracción de trombos en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo, para reducir la discapacidad en pacientes con circulación anterior proximal persistente, oclusión de la arteria carótida interna (ACI) o de los segmentos M1 de la arteria cerebral media (ACM) con infartos de núcleo más pequeño (0-50 cc para edades <80 años, 0-20 cc para edades ≥80 años). La terapia endovascular con el dispositivo debe iniciarse en un plazo de 6 a 24 horas desde la última vez que se vio sano al paciente, en pacientes que no puedan tratarse con activador tisular del plasminógeno intravenoso (tPA IV) o que no respondan al tPA IV.

CONTRAINDICACIONES

No se conoce ninguna.

ADVERTENCIAS

ADVERTENCIAS ESPECÍFICAS PARA LA INDICACIÓN 1

- La seguridad y la eficacia del extractor de trombos Trevo en la reducción de la discapacidad no se ha determinado en pacientes con infartos de núcleo grande (es decir, ASPECTS ≤ 7). Es posible que aumenten los riesgos, como la hemorragia intracerebral, en estos pacientes.
- La seguridad y la eficacia del extractor de trombos Trevo en la reducción de la discapacidad no se ha determinado ni evaluado en pacientes cuyas oclusiones se produzcan en la circulación posterior (por ej., en las arterias vertebrales o basílares) o que presenten oclusiones más distales en la circulación anterior.

ADVERTENCIAS ESPECÍFICAS PARA LA INDICACIÓN 2

- Para reducir el riesgo de que se produzcan daños en los vasos, debe tenerse la precaución de adaptar el tamaño del extractor al diámetro del vaso en el lugar en el que se pretende desplegarlo.

ADVERTENCIAS ESPECÍFICAS PARA LA INDICACIÓN 3

- La seguridad y la eficacia del extractor de trombos Trevo en la reducción de la discapacidad no se ha determinado en pacientes con infartos de núcleo grande (es decir, ASPECTS ≤ 7). Es posible que aumenten los riesgos, como la hemorragia intracerebral, en estos pacientes.
- La seguridad y la eficacia del extractor de trombos Trevo en la reducción de la discapacidad no se ha determinado ni evaluado en pacientes cuyas oclusiones se produzcan en la circulación posterior (por ej., en las arterias vertebrales o basílares) o que presenten oclusiones más distales en la circulación anterior.
- Los usuarios deben comprobar las técnicas de análisis del software de obtención de imágenes para garantizar que los resultados son sólidos y consistentes para evaluar el tamaño del núcleo del infarto.

ADVERTENCIAS GENERALES APLICABLES A TODAS LAS INDICACIONES

- La administración de t-PA IV debe estar dentro de la ventana actualmente aprobada
- A fin de reducir el riesgo de que se produzcan daños vasculares, tenga en cuenta las siguientes recomendaciones:
 - No ejecute más de seis (6) intentos de extracción en el mismo vaso con dispositivos extractores.
 - Conservar la posición del extractor en el vaso al extraer o cambiar el microcatéter.
- A fin de reducir el riesgo de que se produzcan acodamientos o fracturas, tenga en cuenta las siguientes recomendaciones:
 - Inmediatamente después de retirar el extractor de trombos de la vaina, coloque el marcador de la punta del microcatéter o del catéter de aspiración en la zona proximal del extractor de trombos. Mantenga esta posición durante la manipulación y la retirada.
 - No rote ni doble el extractor de trombos.
 - Tenga cuidado al pasar el extractor por arterias con stents.
- El extractor es un instrumento delicado y debe manipularse con cuidado. Antes del uso y siempre que sea posible durante la intervención, inspeccione el dispositivo atentamente para detectar la presencia de daños. No utilice ningún dispositivo que pueda presentar indicios de daños. Los dispositivos dañados pueden no funcionar correctamente y causar complicaciones.
- No haga avanzar el extractor ni lo retire si nota resistencia o vasoespasmos significativos. Al mover o girar el dispositivo cuando se detecta resistencia o vasoespasmos significativos, se pueden producir daños al vaso o al propio dispositivo. Evalúe la causa de la resistencia mediante fluoroscopia y, si es necesario, vuelva a introducir el dispositivo en la vaina para retirarlo.

- Si el extractor de trombos ofrece resistencia al retirarlo del vaso, no lo gire. Avanzar el microcatéter o el catéter de aspiración sobre el extractor de trombos y retirar los dispositivos como una unidad. Si se encuentra una resistencia indebida al retirar el extractor de trombos del microcatéter, intercambiar por un catéter de aspiración de mayor diámetro. Retirar el extractor de trombos con suavidad hacia el interior del catéter de mayor tamaño.
- Administrar medicación anticoagulante y antiplaquetaria de acuerdo con las directrices de la institución.
- No usar si los envases están abiertos o dañados.
- No exponer el extractor de trombos a disolventes orgánicos.

PRECAUCIONES

- Almacenar en un lugar oscuro, seco y fresco.
- Úselo antes de la fecha de caducidad.
- La exposición a temperaturas superiores a los 54 °C (130 °F) puede dañar el dispositivo y los accesorios. No esterilice en autoclave.
- Utilizar el extractor de trombos junto con la visualización fluoroscópica y los agentes anticoagulantes correspondientes.
- Para impedir la formación de trombos y la cristalización del medio de contraste, mantenga una infusión constante de la solución de irrigación adecuada a través del lumen del catéter.
- Los usuarios deben tomar todas las medidas de precaución necesarias para limitar la exposición a rayos X de los pacientes y ellos mismos mediante el uso de protecciones suficientes, la reducción de los tiempos de fluoroscopia y la modificación de los factores técnicos de radiografía siempre que sea posible.

EPISODIOS ADVERSOS

Los médicos que no estén familiarizados con las complicaciones que pueden aparecer durante o después de la intervención no deben realizar procedimientos que requieran la introducción percutánea del catéter. Entre las posibles complicaciones, cabe citar las siguientes:

- embolia gaseosa
- hematoma o hemorragia en el lugar de la punción
- infección
- embolización distal
- dolor y cefalea
- espasmo vascular
- trombosis
- disección
- perforación
- embolia
- oclusión aguda
- isquemia
- hemorragia intracraneal
- formación de pseudoaneurismas
- déficits neurológicos, como el accidente cerebrovascular
- fallecimiento

El uso del dispositivo exige emplear fluoroscopia, por lo que médicos y pacientes pueden sufrir problemas derivados de la exposición a rayos X. Entre los posibles riesgos, cabe citar los siguientes:

- alopecia
- quemaduras de diversa gravedad, desde enrojecimiento hasta úlceras
- cataratas
- neoplasia con retraso en diagnóstico

Notificación de episodios adversos

Informe inmediatamente al representante de Stryker Neurovascular si un dispositivo no funciona correctamente o si se experimentan o sospechan complicaciones o lesiones en un paciente. Sírvaselo hacer todo lo posible por conservar cualquier dispositivo sospechoso, sus componentes y envases para devolverlos a Stryker Neurovascular.

PRESENTACIÓN

Los productos de Stryker Neurovascular son estériles y apirógenos, y se suministran en un envase cerrado diseñado para mantener la esterilidad, a menos que se haya abierto o dañado la bolsa principal del producto.

No utilizar si el envase está abierto o dañado.

No utilizar si la etiqueta está incompleta o ilegible.

Manipulación y almacenamiento

Almacenar en un lugar oscuro, seco y fresco.

INSTRUCCIONES DE FUNCIONAMIENTO

Procedimiento recomendado para la preparación

1. Irrigue el aro del envase del extractor con solución salina. Hidrate durante un mínimo de 2 minutos antes de retirar el extractor del aro. Mantenga el extractor hidratado.
2. Prepare y coloque el catéter guía con balón o el catéter guía en la arteria carótida interna, la arteria carótida común o la arteria subclavia como se indica en la etiqueta del catéter.
3. Conecte la válvula hemostática giratoria al conector del microcatéter.
4. Mediante técnicas de cateterización convencionales, coloque el microcatéter en el vaso en tratamiento con una guía neurovascular estándar. Si la anatomía lo permite, coloque la punta del microcatéter en la zona distal con respecto al trombo.
5. Retire la guía del microcatéter. Inyecte el medio de contraste a través del microcatéter para visualizar la vasculatura distal. Irrigue el microcatéter.
6. Retire en conjunto la herramienta de inserción y el extractor precargado del aro del envase. No permita que el extractor salga de la punta de la herramienta de inserción o se retraiga más hacia el interior de dicha herramienta.
7. Importante: Introduzca la herramienta de inserción hasta la mitad en la válvula hemostática giratoria y utilice una jeringa o una línea de infusión para irrigar dicha herramienta hasta que la solución salina salga por el extremo proximal de la misma. Si no se irriga correctamente la herramienta de inserción, es posible que se dificulte el avance del extractor a través de la misma.
8. Coloque la herramienta de inserción en el conector del microcatéter y cierre la válvula hemostática giratoria de manera firme para mantener la posición de la herramienta.
9. Haga avanzar el extractor hasta que la mitad se encuentre insertada en el microcatéter. Retire la herramienta de inserción.

Procedimiento de extracción recomendado

1. Continúe avanzando el extractor de trombos en el microcatéter. Una vez que los marcadores fluoro-saver en el cable proximal del extractor de trombos lleguen al cubo del microcatéter o al extremo proximal de la válvula de hemostasis giratoria, avance el extractor de trombos bajo guía fluoroscópica.
2. Haga avanzar el extractor de trombos hasta que la punta distal se alinee con la punta distal del microcatéter.
3. Retraiga el microcatéter mientras aplica en el extractor de trombos fuerza hacia delante con suavidad a fin de desplegar la sección moldeada del mismo en el coágulo. Coloque el marcador de la punta del microcatéter en la zona proximal con respecto a la sección moldeada del extractor de trombos.
4. Si utiliza un catéter de aspiración, coloque el catéter de aspiración solo proximal en la punta del microcatéter y, a continuación, retire el microcatéter.

ADVERTENCIA: A fin de reducir el riesgo de que se produzcan acodamientos o fracturas durante la manipulación y retirada, mantenga la punta del microcatéter o del catéter de aspiración en la zona proximal con respecto a la sección moldeada del extractor de trombos.

5. Después de desplegar el extractor de trombos, visualice la expansión del soporte y espere el tiempo suficiente para que el coágulo se integre en el extractor de trombos (aproximadamente 5 minutos).
6. Si utiliza un catéter guía con balón, infle el balón para ocluir el vaso según se indica en la etiqueta de dicho catéter.
7. Si utiliza un catéter de aspiración, coloque el marcador de punta del catéter de aspiración sobre la sección proximal del extractor de trombos mientras aplica la aspiración con una jeringa de 60 ml o una bomba de aspiración.
8. Coloque y bloquee el dispositivo de torsión en el cable del extractor de trombos o del catéter de aspiración girando la válvula de hemostasis.
9. Continúe aspirando a través del catéter de aspiración mientras el extractor de trombos y el catéter de aspiración se retiren como una unidad.
10. Retire lentamente el extractor de trombos con el microcatéter o catéter de aspiración en conjunto hasta la punta del catéter guía con balón mientras aspira este último mediante una jeringa de 60 ml.

Nota: No se recomienda aspirar a través del catéter guía con balón con una bomba de aspiración.

11. Continúe la aspiración vigorosa hasta que el extractor de trombos con microcatéter o catéter de aspiración sean retirados para el cubo del catéter guía.

Nota: Si retirar el catéter guía con balón o el catéter guía resultase difícil, desinfele el balón del catéter y retire simultáneamente todos los dispositivos como un conjunto a través de la vaina. Retire la vaina si es necesario.

12. Desconecte el catéter guía con balón, catéter guía, rotando la válvula hemostática y retire completamente y en conjunto el extractor de trombos, el microcatéter o el catéter de aspiración del catéter guía.
13. Acople una jeringa de 60 ml al conector del catéter guía con balón y aspire.
14. Desinfele el balón del catéter guía con balón.
15. Limpie el dispositivo con solución salina. Examine el extractor de trombos para asegurarse de que no se han producido daños. No reutilice el extractor de trombos si el cable del núcleo, la sección en forma o la tela de platino parecen dañados. Si el extractor de trombos no está dañado, es posible utilizarlo en un máximo de tres (3) intentos de extracción. Por intento de extracción se entiende un (1) avance y un ciclo de retirada completo.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Información sobre seguridad y eficacia

Estudio DAWN™ como respaldo de la indicación 3

El estudio DAWN (Evaluación de la toma de imágenes ponderadas por difusión [DWI] y de la tomografía computarizada de perfusión [TCP] con discordancia clínica en la priorización de accidentes cerebrovasculares de tiempo de inicio desconocido y de aparición tardía durante neurointervenciones) fue un estudio prospectivo, aleatorizado, multicentro y controlado para evaluar la hipótesis de que combinando la trombectomía con el extractor de trombos Trevo™ y la gestión médica se obtienen mejores resultados clínicos a los 90 días que si solo se aplica la gestión médica en pacientes adecuadamente seleccionados y afectados por un ataque isquémico agudo cuando el tratamiento se inicia entre 6 y 24 horas desde la última vez que se vio sano al paciente. Participó un total de 206 pacientes en 26 centros de investigación: 107 pacientes (51,9 %) se aleatorizaron e incluyeron en el grupo de tratamiento y 99 pacientes (48,1 %) se aleatorizaron e incluyeron en el grupo de control. Los valores promedio de la escala de Rankin modificada ponderada por utilidad (UW-mRS) a 90 días fueron de 5,5 en el grupo de tratamiento frente a 3,4 en el grupo de control; la diferencia del grupo ajustado por núcleo de infarto en el grado de discapacidad ponderado por utilidad fue de 2,0 (intervalo de credibilidad bayesiano del 95 %, 1,1 a 3,0, probabilidad a posteriori de superioridad >0,9999). El tratamiento con el extractor de trombos Trevo condujo a índices más elevados de independencia funcional (mRS de 0-2) a 90 días, 48,6 % frente a 13,1 %; la diferencia del grupo ajustado por núcleo de infarto fue de 32,8 % (intervalo de credibilidad del 95 %, 21,1 % a 44,1 %, probabilidad a posteriori de superioridad >0,9999). El índice de hemorragia intracraneal sintomática a las 24 horas fue superior en los pacientes sometidos a terapia endovascular. Es necesario informar a los pacientes o sus representantes legalmente autorizados acerca de dicho riesgo durante el proceso de toma de decisiones para el tratamiento. El nivel de incertidumbre es todavía mayor en los resultados mostrados para los sujetos pasadas 18 a 24 horas desde la última vez que se vio sano al paciente.

Criterios de inclusión fundamentales

Accidente cerebrovascular isquémico con oclusión confirmada de la ACI y/o la M1, cuyo tratamiento con tPA IV esté contraindicado o no resultase satisfactorio, tratamiento en un plazo de 6 a 24 horas desde el inicio de los síntomas, NIHSS inicial ≥10, consentimiento informado autorizado y edad superior a 18 años. En pacientes con menos de 80 años, la puntuación del accidente igual o superior a 10 debe asociarse a un volumen de núcleo inferior a 51 ml. En pacientes de 80 años o más, la puntuación del accidente debe ser superior a 10 y el volumen inferior a 21 ml. Discordancia clínica entre núcleos, definida como la falta de coincidencia entre el volumen inicial del infarto (o núcleo), observado a través de TAC o IRM, y la extensión del tejido cerebral total que esté en peligro. Volumen del infarto evaluado con IRM ponderada por difusión o TAC de perfusión, y medido con uno de los paquetes de software automatizado que se comercializan (RAPID, IschemiaView).

Criterios de exclusión fundamentales

Mejora rápida del estado neurológico hasta alcanzar un valor NIHSS <10 o existencia de pruebas de recanalización de los vasos previa a la aleatorización; presión arterial >185/110 mmHg; prueba de laboratorio de desequilibrio hidroelectrolítico (es decir, sodio <130 mmol/l, potasio <3 mEq/l o >6 mEq/l); prueba de laboratorio de insuficiencia renal (es decir, creatinina sérica >3,0 mg/dl [264 μmol/l]); prueba de laboratorio de anomalías en la coagulación (es decir, recuento de plaquetas <50.000/ul, TTPa >3 veces lo normal o INN >3,0, si se ha suministrado inhibidor del factor Xa entre 24 y 48 atrás, el valor de TTP debe ser normal); prueba de laboratorio de hemorragia (es decir, hemoglobina <7 mmol/l).

El criterio de valoración principal fue la discapacidad a 90 días evaluada mediante la escala de Rankin modificada (mRS). El segundo objetivo es aportar hechos indicativos de que la reperusión endovascular con el extractor de trombos Trevo está asociada a una reducción significativa del tamaño medio del infarto respecto al grupo de control 24 (-6/+24) horas después de la aleatorización. Entre los criterios de valoración secundarios se encuentran la proporción de pacientes con buenos resultados funcionales a 90 días (mRS de 0-2); la proporción de sujetos con un descenso de la puntuación de la NIHSS ≥10 puntos desde el inicio o una puntuación de NIHSS de 0 o 1; la diferencia entre el grupo de tratamiento y el grupo de control en la mortalidad por todas las causas; la diferencia en el tamaño del infarto final medio a las 24 horas; la diferencia en los índices de revascularización a las 24 horas y el índice de reperusión de TIC1 >2b.

Los resultados de seguridad incluyen la incidencia de la mortalidad cerebrovascular a los 90 días, la incidencia de la HICS, el deterioro neurológico y los episodios adversos graves relacionados con la intervención y los relacionados con el dispositivo.

Población IDT según la escala de Rankin modificada a 90 días

Escala de Rankin modificada (mRS)	Grupo de tratamiento N=107	Grupo de control N=99
0 - Sin síntomas / Ponderación por utilidad (UW) = 10	9,3 % (10/107)	4,0 % (4/99)
1 - Sin discapacidad significativa / UW = 9,1	22,4 % (24/107)	5,1 % (5/99)
2 - Discapacidad ligera / UW = 7,6	16,8 % (18/107)	4,0 % (4/99)
3 - Discapacidad moderada / UW = 6,5	13,1 % (14/107)	16,2 % (16/99)
4 - Discapacidad de gravedad moderada / UW = 3,3	13,1 % (14/107)	34,3 % (34/99)
5 - Discapacidad grave / UW = 0	6,5 % (7/107)	18,2 % (18/99)
6 - Muerte / UW = 0	18,7 % (20/107)	18,2 % (18/99)
mRS a los 90 días [0-2]	48,6 % (52/107)	13,1 % (13/99)
mRS ponderada a los 90 días*		
Promedio ± desviación típica (N)	5,5 ± 3,8 (107)	3,4 ± 3,1 (99)
Mediana (Q1, Q3)	6,5 (0,0, 9,1)	3,3 (0,0, 6,5)
Intervalo (mín., máx.)	(0,0, 10,0)	(0,0, 10,0)
[interv. confianza del 95 %]¹	[4,8, 6,3]	[2,7, 4,0]
¹Por aproximación normal		
²La escala mRS = (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6) recibió un valor numérico correspondiente = (10, 9, 1, 7, 6, 6, 5, 3, 3, 0, 0), que representa su utilidad clínica		

Resultados coprimarios en la población IDT

Resultados	Acción (N=107)	Control (N=99)	Diferencia absoluta promedio (IC del 95 %)	Beneficio promedio a posteriori, ajustado por núcleo (intervalo de credibilidad del 95 %)*	Probabilidad de superioridad
Promedio de la mRS ponderada por utilidad (DT)	5,5 (3,8)	3,4 (3,1)	2,1 (1,2, 3,1)	2,0 (1,1, 3,0)	>0,9999¹
Independencia funcional (mRS 0-2)	48,6 %	13,1 %	35,5 % (23,9 %, 47,0 %)	32,8 % (21,1 %, 44,1 %)	>0,9999

*Estimación hecha según el modelo lineal generalizado bayesiano ajustado para el núcleo de infarto
¹La probabilidad total del beneficio de un dispositivo será la media de las probabilidades de beneficio correspondiente a los conjuntos de datos atribuidos, ponderada por la atribución de probabilidades de dichos conjuntos de datos. Esta probabilidad es de 0,999986.

El segundo criterio de valoración de la eficacia secundaria fue el descenso de la puntuación de la NIHSS ≥ 10 puntos desde el inicio o una puntuación de NIHSS de 0 o 1.

Respuesta neurológica temprana en el día 5 a 7/alta hospitalaria

Resultados	Acción N=107	Control N=99	Diferencia absoluta promedio (IC del 95 %)	Coefficiente de riesgo (IC del 95 %)	Valor de p
Respuesta temprana†	47,7 %	19,2 %	28,5 % (16,2 %, 40,7 %)	2,5 (1,6, 3,9)	<0,001

†Definida como un descenso de la puntuación de la NIHSS ≥ 10 puntos desde el inicio o una puntuación de la NIHSS de 0 o 1 el día 5 a 7, o el alta hospitalaria (lo que ocurra primero). El valor de p no se ajustó para la multiplicidad.

El resultado secundario de la eficacia fue el índice de revascularización a las 24 horas, definida como la presencia de recanalización parcial o completa.

Índices de revascularización a las 24 horas

	Total N=206	Grupo de tratamiento N=107	Grupo de control N=99	Diferencia [IC del 95 %]	Valor de p
Diferencia en los índices de revascularización a las 24 (-6/+24) horas de la aleatorización	58,7 % (121/206)	76,6 % (82/107)	39,4 % (39/99)	37,2 % [24,7 %, 49,8 %]	<0,0001ª

La revascularización a las 24 horas se definió como la presencia de recanalización parcial o completa.
a. Prueba t. El valor de p no se ajustó para la multiplicidad.

El criterio de valoración de la seguridad principal fue la incidencia de la mortalidad relacionada con el accidente cerebrovascular a los 90 días Los resultados secundarios sobre la seguridad tanto para el grupo

de tratamiento como para el grupo de control son la incidencia de HICS, según la definición de ECASS, en un plazo de 24 (-6/+24) horas tras la aleatorización (hora cero), y la incidencia del deterioro neurológico desde el valor de la escala NIHSS inicial hasta el día 5 a 7, o el alta hospitalaria (lo que ocurra primero) tras la aleatorización. El deterioro neurológico se definió como un aumento de ≥ 4 puntos en la escala NIHSS respecto a la puntuación inicial.

Mortalidad relacionada con el accidente cerebrovascular a los 90 días

	Total N=206	Grupo de tratamiento N=107	Grupo de control N=99	Diferencia [IC del 95 %] ¹	Valor de p
Incidencia de toda la mortalidad relacionada con el accidente cerebrovascular a los 90 días.	17,0 % (35/206)	15,9 % (17/107)	18,2 % (18/99)	-2,3 % [-12,6 %, 8,0 %]	0,7126 ^a

¹Por aproximación normal

a. Prueba t. El valor de p no se ajustó para la multiplicidad.

El resultado de seguridad secundario fue la incidencia de la hemorragia intracraneal sintomática (HICS), según la definición del estudio ECASS III, dentro de las 24 (-6/+24) horas siguientes a la aleatorización (hora cero).

Incidencia de HICS según la resolución del Comité de episodios clínicos (CEC)

	Total N=206	Grupo de tratamiento N=107	Grupo de control N=99	Diferencia [IC del 95 %] ¹	Valor de p
HICS a las 24 (-6/+24) horas después de la aleatorización	4,4 % (9/206)	5,6 % (6/107)	3,0 % (3/99)	2,6 % [-2,9 %, 8,1 %]	0,5011 ^a

¹Por aproximación normal

a. Prueba exacta de Fisher. El valor de p no se ajustó para la multiplicidad.

La incidencia del deterioro neurológico se definió como un aumento de ≥ 4 puntos en la escala NIHSS desde el inicio hasta el día 5 a 7 o el día del alta (lo que ocurra primero) después de la aleatorización (hora cero).

Incidencia del deterioro neurológico según la resolución del Comité de episodios clínicos (CEC)

	Total N=206	Grupo de tratamiento N=107	Grupo de control N=99	Diferencia [IC del 95 %] ¹	Valor de p
Incidencia del deterioro neurológico entre el valor inicial y el día 5 a 7/alta hospitalaria	19,9 % (41/206)	14,0 % (15/107)	26,3 % (26/99)	-12,2 % [-23,1 %, -1,4 %]	0,0358 ^a

¹Por aproximación normal

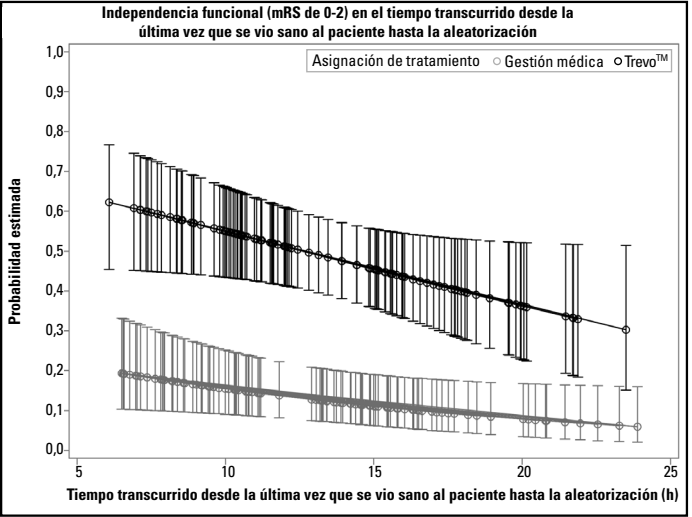
a. Prueba t. El valor de p no se ajustó para la multiplicidad.

Independencia funcional (valor de mRS de 0-2 a los 90 días) subgrupos por tiempo

Intervalos de TLSW	Tratamiento	Control	Diferencia	Valor de p
6-9 h	50,0 % (9/18)	14,3 % (3/21)	35,7 % [8,2 %, 63,2 %]	0,0346 ^a
9-12 h	58,1 % (18/31)	25,0 % (6/24)	33,1 % [8,5 %, 57,6 %]	0,0273 ^a
6-12 h total	55,1 % (27/49)	20,0 % (9/45)	35,1 % [16,9 %, 53,3 %]	0,0006^a
12-15 h	37,5 % (6/16)	9,1 % (2/22)	28,4 % [1,8 %, 55,0 %]	0,0498 ^a
15-18 h	50,0 % (13/26)	5,3 % (1/19)	44,7 % [23,1 %, 66,4 %]	0,0025 ^a
18-21 h	36,4 % (4/11)	0,0 % (0/8)	36,4 % [7,9 %, 64,8 %]	0,1032 ^a
21-24 h	40,0 % (2/5)	20,0 % (1/5)	20,0 % [-35,4 %, 75,4 %]	1,0000 ^a
12-24 total^a	43,1 % (25/58)	7,4 % (4/54)	35,7 % [21,2 %, 50,2 %]	<0,0001^a

a. Prueba exacta de Fisher

^aNivel de incertidumbre todavía mayor en los resultados mostrados para los sujetos pasadas 18 a 24 horas desde la última vez que se vio sano al paciente.
El valor de p no se ajustó para la multiplicidad.



La siguiente tabla muestra un resumen de todos los episodios adversos graves y leves padecidos por todos los pacientes del grupo de control y del grupo de tratamiento según los grupos sistémicos (SOC, por sus siglas en inglés) del diccionario MedDRA.

MedDRA*Grupos sistémicos (SOC)	Grupo de tratamiento N=107						Grupo de control N=99					
	EAG	Pacientes con EAG	Sin EAG	Pacientes sin EAG	Total de EA	Pacientes con total de EA	EAG	Pacientes con EAG	Sin EAG	Pacientes sin EAG	Total de EA	Pacientes con total de EA
Cualquier episodio adverso (EA)	65	41 (38,3 %)	476	102 (95,3 %)	541	103 (96,3 %)	83	47 (47,5 %)	473	91 (91,9 %)	556	91 (91,9 %)
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	0	0	11	10 (9,3 %)	11	10 (9,3 %)	1	1 (1,0 %)	8	8 (8,1 %)	9	8 (8,1 %)
Trastornos cardíacos	8	7 (6,5 %)	37	29 (27,1 %)	45	33 (30,8 %)	6	5 (5,1 %)	29	24 (24,2 %)	35	28 (28,3 %)
Trastornos endocrinos	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	0	0	0	0
Trastornos oculares	1	1 (0,9 %)	0	0	1	1 (0,9 %)	0	0	2	2 (2,0 %)	2	2 (2,0 %)
Trastornos gastrointestinales	7	6 (5,6 %)	42	30 (28,0 %)	49	34 (31,8 %)	12	11 (11,1 %)	38	28 (28,3 %)	50	34 (34,3 %)
Trastornos de carácter general y problemas en el lugar de la administración	0	0	22	18 (16,8 %)	22	18 (16,8 %)	0	0	17	15 (15,2 %)	17	15 (15,2 %)
Trastornos hepatobiliares	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0 %)	1	1 (1,0 %)
Trastornos del sistema inmunitario	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0 %)	1	1 (1,0 %)
Infecciones e invasiones	6	6 (5,6 %)	46	34 (31,8 %)	52	38 (35,5 %)	7	7 (7,1 %)	54	41 (41,4 %)	61	43 (43,4 %)
Lesión, intoxicación y complicaciones derivadas de la intervención	2	2 (1,9 %)	8	7 (6,5 %)	10	9 (8,4 %)	2	2 (2,0 %)	8	6 (6,1 %)	10	7 (7,1 %)
Investigaciones	0	0	5	5 (4,7 %)	5	5 (4,7 %)	0	0	10	10 (10,1 %)	10	10 (10,1 %)
Trastornos metabólicos y nutricionales	0	0	76	47 (43,9 %)	76	47 (43,9 %)	0	0	62	34 (34,3 %)	62	34 (34,3 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	0	0	11	10 (9,3 %)	11	10 (9,3 %)	2	2 (2,0 %)	22	15 (15,2 %)	24	16 (16,2 %)
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	0	0	0	0
Trastornos del sistema nervioso	21	21 (19,6 %)	95	63 (58,9 %)	116	71 (66,4 %)	34	30 (30,3 %)	88	53 (53,5 %)	122	66 (66,7 %)
Trastornos psiquiátricos	1	1 (0,9 %)	26	24 (22,4 %)	27	24 (22,4 %)	2	2 (2,0 %)	30	27 (27,3 %)	32	28 (28,3 %)
Trastornos renales y urinarios	0	0	18	15 (14,0 %)	18	15 (14,0 %)	1	1 (1,0 %)	19	14 (14,1 %)	20	15 (15,2 %)
Trastornos de las mamas y el sistema reproductor	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	2	2 (2,0 %)	2	2 (2,0 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	14	11 (10,3 %)	33	28 (26,2 %)	47	33 (30,8 %)	11	9 (9,1 %)	42	34 (34,3 %)	53	37 (37,4 %)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	0	0	3	3 (2,8 %)	3	3 (2,8 %)	0	0	10	7 (7,1 %)	10	7 (7,1 %)
Intervenciones médicas y quirúrgicas	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	2	2 (1,9 %)	1	1 (1,0 %)	2	2 (2,0 %)	3	3 (3,0 %)
Trastornos vasculares	4	3 (2,8 %)	39	33 (30,8 %)	43	34 (31,8 %)	4	4 (4,0 %)	28	21 (21,2 %)	32	23 (23,2 %)

*Se empleó la versión 17.0 de MedDRA.

El estudio MR CLEAN como respaldo de la indicación 1

El estudio MR CLEAN consistió en un gran ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto, controlado y realizado en varios centros en el que participaron todos los centros hospitalarios con práctica endovascular de los Países Bajos. Se comparó el tratamiento intraarterial con cuidados habituales (que podían incluir la administración intravenosa de tPA IV) con el tratamiento con cuidados habituales únicamente (grupo de control) en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo y oclusión arterial intracraneal proximal de la circulación anterior confirmada mediante diagnóstico por imagen del sistema vascular. En el estudio MR CLEAN, se aleatorizó a 500 pacientes (233 en el grupo de tratamiento [“IAT”] y 267 en el grupo de control) en 16 centros médicos. Se usaron stents extraíbles (incluida la familia de productos del extractor de trombos Trevo™) en 190 de los 233 pacientes (81,5 %) asignados al grupo IAT, de los cuales 120/190 recibieron tratamiento intraarterial de primera línea con el extractor de trombos Trevo, y 104/120 recibieron tPA IV en un plazo de 3 horas desde el inicio de los síntomas, en comparación con todo el grupo de control de la gestión médica de MR CLEAN, de los cuales 224 de 249 se trataron con tPA IV de acuerdo con el etiquetado de la FDA. De los 120 pacientes que recibieron tratamiento intraarterial de primera línea con el extractor de trombos Trevo, 24 presentaban stents carotídeos concomitantes. Se excluyó a estos pacientes del siguiente resumen sobre la eficacia, por lo que la cohorte de eficacia principal fue de 96 pacientes tratados con el extractor Trevo. Los pacientes que fueron tratados con líticas intravenosas o con cualquier otro dispositivo de trombectomía mecánica después del tratamiento con el extractor Trevo se consideraron fracasos en el siguiente resumen sobre la eficacia.

Criterios de inclusión fundamentales para MR CLEAN

Accidente cerebrovascular isquémico agudo con oclusión confirmada de ACI, M1, M2, A1 o A2, tratamiento en un plazo de 6 horas desde la aparición de los síntomas, una puntuación de NIHSS >2, exploración mediante TAC o IRM que descarte la hemorragia intracraneal, consentimiento informado otorgado y edad de 18 años o más.

Criterios de inclusión fundamentales para el subgrupo del extractor de trombos Trevo

Criterios de inclusión fundamentales adicionales para el análisis del subgrupo del extractor Trevo (cohorte de la FDA) a partir de MR CLEAN: tratamiento de primera línea con extractor Trevo y administración de tPA IV en un plazo de 3 horas desde la aparición de los síntomas.

Criterios de exclusión fundamentales para MR CLEAN

Presión arterial >185/110 mmHg; glucemia <2,7 o >22,2 mmol/l; tratamiento intravenoso con terapia trombolítica en una dosis superior a 0,9 mg/kg de alteplasa o 90 mg; tratamiento intravenoso con terapia trombolítica a pesar de las contraindicaciones (es decir, cirugía mayor, hemorragia gastrointestinal o hemorragia del tracto urinario en las 2 semanas anteriores, o punción arterial en un lugar no compresible en los 7 días anteriores; infarto cerebral en la distribución de la arteria ocluida en cuestión en las anteriores 6 semanas; prueba de laboratorio de anomalías en la coagulación [es decir, recuento plaquetario <40 x 10⁹/l, TTPa >50 s o INR >3,0]).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue demostrar que la terapia con el extractor de trombos Trevo más la gestión médica conduce a una independencia funcional superior (mRS <3) a los 90 días, cuando se compara con la gestión médica solamente en pacientes que cumplen los requisitos y padecen un accidente cerebrovascular isquémico. De acuerdo con el análisis, el tratamiento con Trevo en el grupo IAT tuvo como resultado un efecto del tratamiento realmente significativo cuando se ajustó para los centros, el uso de tPA IV y el valor de NIHSS inicial.

Criterio principal de valoración de la eficacia

Variable	Coficiente para las variables binarias	Cociente de probabilidades [IC del 95 %]	Valor de p
Trevo™ sin implantación concomitante de stents carotídeos	Trevo frente a la gestión médica	1,88 [1,07, 3,29]	0,014 ¹
tPA IV	Sí frente a No	1,45 [0,60, 3,52]	0,4134 ²
NIHSS	>14 o ≤14	0,41 [0,24, 0,69]	0,0010 ²

¹Prueba t unilateral.

²Prueba t bilateral.

Distribución de mRS a 90 días*

mRS	Trevo sin implantación concomitante de stents carotídeos (N=96)	Mr Clean/Control a 90 DÍAS (N=249)
0	4,2 % (4/96)	0,4 % (1/249)
1	8,3 % (8/96)	5,2 % (13/249)
2	17,7 % (17/96)	13,7 % (34/249)
3	15,6 % (15/96)	16,5 % (41/249)
4	32,3 % (31/96)	31,3 % (78/249)
5	7,3 % (7/96)	10,4 % (26/249)
6	14,6 % (14/96)	22,5 % (56/249)
mRS [0, <3] con el uso de cualquier lítico intravenoso se considera fallo de tratamiento*	29,2 % (28/96)	19,3 % (48/249)

*1 paciente tratado con lítico intravenoso se contó como fallo.

*Los pacientes de ambos grupos recibieron tPA IV en un plazo de 3 horas (81 pacientes de 96 en la cohorte de Trevo y 224 pacientes de 249 en el grupo de gestión médica).

El análisis objetivo principal de la seguridad se definió como el índice de mortalidad por todas las causas en el grupo tratado con el extractor de trombos Trevo y gestión médica comparado con el índice de mortalidad por todas las causas en el grupo con gestión médica únicamente (grupo de control).

	Cohorte tratada con Trevo de la FDA % (x/n) (LCL, UCL) ¹	Gestión médica % (x/n) (LCL, UCL) ¹
Mortalidad a los 90 días	13,33 (16/120) (7,82, 20,75)	22,89 (57/249) (17,82, 28,62)

¹Intervalos de confianza exactos de Clopper-Pearson bilaterales del 95 %.

El primer criterio secundario de valoración de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que no presentaban oclusión intracraneal evaluada mediante revisión consensuada de hasta tres lectores pasadas 24 horas. El criterio de valoración se evaluó con ATC o ARM mediante la escala de enfermedad arterial oclusiva.

	Trevo sin implantación concomitante de stents carotídeos % (x/N ¹) (LCL, UCL) ²	Gestión médica % (x/N ¹) (LCL, UCL) ²
Sin oclusión (24 horas)	77,5 % (62/80) (66,8, 86,1)	33,51 (65/194) (26,90, 40,62)

¹Se excluyeron del análisis los sujetos sin valoración mediante ATC o ARM en un plazo de 24 horas.

²Intervalos de confianza exactos de Clopper-Pearson bilaterales del 95 %.

El segundo criterio secundario de valoración de la eficacia es el porcentaje de pacientes tratados con Trevo que alcanzaron la recanalización (TICI 2a o mejor). Este criterio de valoración también se evaluó a través de una revisión consensuada de un mínimo de tres lectores.

	Trevo sin implantación concomitante de stents carotídeos % (x/N) (LCL, UCL) ¹
Éxito de la revascularización (TICI ≥2a)	81,3 % (78/96) (72,0, 88,5)

¹Intervalos de confianza exactos de Clopper-Pearson bilaterales del 95 %.

El tercer criterio de valoración consistió en la diferencia existente en los resultados neurológicos evaluados según la NIHSS a las 24 horas y a los 5 a 7 días tras la aleatorización, comparando el grupo tratado con el extractor de trombos Trevo y gestión médica con el grupo de gestión médica solamente (grupo de control).

NIHSS	Trevo sin implantación concomitante de stents carotídeos Promedio ± desviación típica (N) Mediana (min, máx.) (LCL, UCL) ²	Gestión médica Promedio ± desviación típica (N) Mediana (min, máx.) (LCL, UCL) ²
NIHSS (24 horas)	14,23 ± 9,23 (96) 14,00 (1, 42) (12,36, 16,10)	16,19 ± 7,77 (240) 16 (0, 42) (15,20, 17,18)
NIHSS (5 a 7 días) ¹	13,02 ± 12,16 (94) 12,00 (0, 42) (10,53, 15,51)	15,76 ± 11,49 (237) 15 (0, 42) (14,29, 17,23)

¹Se excluyeron del análisis los sujetos sin valoración mediante NIHSS. A los pacientes que fallecieron antes del alta hospitalaria se les asignó un valor NIHSS de 42.

²Límites de confianza bilaterales del 95 % por aproximación normal.

La siguiente tabla resume todos los episodios adversos que se manifestaron a lo largo de 90 días tras la aleatorización, para la cohorte de pacientes tratados con Trevo y mediante la categorización del estudio MR CLEAN. Para todos los análisis de seguridad, se incluyeron los pacientes expuestos a Trevo con o sin stents carotídeos.

Clase de MR CLEAN	Cohorte tratada con Trevo de la FDA 120 sujetos con 189 eventos % (x/N) [LCL, UCL] ¹ Número de episodios	Gestión médica 249 sujetos con 331 acontecimientos % (x/N) [LCL, UCL] ¹ Número de episodios
Accidente cerebrovascular isquémico	2,5 % (3/120) [0,5 %, 7,1 %] 3	0,8 % (2/249) [0,1 %, 2,9 %] 2
Hemorragia intracraneal sintomática	7,5 % (9/120) [3,5 %, 13,8 %] 9	6,8 % (17/249) [4,0 %, 10,7 %] 17
Hemorragia extracraneal	2,5 % (3/120) [0,5 %, 7,1 %] 3	4,4 % (11/249) [2,2 %, 7,8 %] 11
Isquemia cardíaca	0 0	2,0 % (5/249) [0,7 %, 4,6 %] 5
Reacción alérgica	1,7 % (2/120) [0,2 %, 5,9 %] 2	0,4 % (1/249) [0,0 %, 2,2 %] 1
Neumonía	18,3 % (22/120) [11,9 %, 26,4 %] 24	19,3 % (48/249) [14,6 %, 24,7 %] 52
Otra infección	23,3 % (28/120) [16,1 %, 31,9 %] 34	13,7 % (34/249) [9,6 %, 18,6 %] 41
Otras complicaciones	47,5 % (57/120) [38,3 %, 56,8 %] 89	38,6 % (96/249) [32,5 %, 44,9 %] 154
Progresión del accidente cerebrovascular	20,8 % (25/120) [14,0 %, 29,2 %] 25	18,9 % (47/249) [14,2 %, 24,3 %] 48

¹Intervalos de confianza exactos de Clopper-Pearson bilaterales del 95 %.

La siguiente tabla resume todos los episodios adversos de MR CLEAN que se manifestaron a lo largo de 90 días tras la aleatorización, para la cohorte de la FDA y mediante la codificación de MedDRA.

Episodios adversos de MR CLEAN codificados según la versión 18.0 de MedDRA para la cohorte de la FDA con una frecuencia superior al 1 %

Término preferente de MedDRA	Cohorte tratada con Trevo™ de la FDA (N=120) Pacientes con episodios (%)	Control (N = 249) Pacientes con episodios (%)
Accidente cerebrovascular en evolución	19 (15,8 %)	41 (16,5 %)
Hemorragia intracraneal	13 (10,8 %)	20 (8,0 %)
Infección del tracto urinario	11 (9,2 %)	17 (6,8 %)
Fibrilación auricular	10 (8,3 %)	10 (4,0 %)
Pirexia	6 (5,0 %)	6 (2,4 %)
Descompensación neurológica	6 (5,0 %)	6 (2,4 %)
Neumonía por aspiración	5 (4,2 %)	8 (3,2 %)
Delirio	4 (3,3 %)	6 (2,4 %)
Injerto óseo	4 (3,3 %)	1 (0,4 %)
Insuficiencia cardíaca	3 (2,5 %)	7 (2,8 %)
Diarrea	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Urosepsis	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Caída	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Cefalea	3 (2,5 %)	1 (0,4 %)
Accidente cerebrovascular isquémico	3 (2,5 %)	1 (0,4 %)
Paro cardíaco	2 (1,7 %)	0
Hipersensibilidad	2 (1,7 %)	1 (0,4 %)
Infección por Clostridium difficile	2 (1,7 %)	0
Gota	2 (1,7 %)	3 (1,2 %)
Dissección de la arteria carótida	2 (1,7 %)	0
Epilepsia	2 (1,7 %)	3 (1,2 %)
Depresión	2 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Retención de orina	2 (1,7 %)	2 (0,8 %)
Embolia pulmonar	2 (1,7 %)	6 (2,4 %)
Hematoma	2 (1,7 %)	2 (0,8 %)
Anemia	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Bradicardia	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Convulsiones	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Insuficiencia respiratoria	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Inserción de tubo gastrointestinal	1 (0,8 %)	5 (2,0 %)
Hipotensión	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Flebitis	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Vasoespasm	1 (0,8 %)	0
Arritmia	0	3 (1,2 %)
Isquemia de miocardio	0	3 (1,2 %)
Insuficiencia renal	0	3 (1,2 %)
Trombosis venosa profunda	0	3 (1,2 %)

El estudio de TREVO 2 como respaldo de la indicación 2

El ensayo clínico sobre TREVO 2 (del inglés, Thrombectomy Revascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke [revascularización mediante trombectomía de oclusiones de grandes vasos en accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos]) evaluó la seguridad y eficacia del dispositivo extractor Trevo comparándolo con el extractor Merci™. En él participaron ciento setenta y ocho (178) pacientes, que recibieron tratamiento de forma aleatoria con el extractor de trombos Trevo (N = 88) o el extractor de trombos Merci (N = 90). Los principales criterios de inclusión que se utilizaron fueron los siguientes: pacientes con oclusión de grandes vasos a los que no se les pudo administrar un activador tisular del plasminógeno intravenoso (tPA IV) o que no respondieron al tPA IV y que podían ser tratados en un plazo de 8 horas desde la aparición de los síntomas; pacientes entre 18 y 85 años; pacientes con valores de escala NIHSS mayores o iguales a 8 y menores

o iguales a 29, y pacientes a los que se les ha confirmado mediante angiografía la presencia de una oclusión persistente de un vaso grande en la arteria carótida interna, la cerebral media (segmento M1 o M2), la basilar o la vertebral. El principal criterio de exclusión que se utilizó fue: presencia de estenosis en un vaso proximal que exige tratamiento o que impide el acceso al trombo con el dispositivo en estudio.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue establecer un flujo de revascularización con una puntuación mínima de TICl igual a 2 tras emplear el dispositivo en estudio. La evaluación la realizó el laboratorio principal. Del análisis que se muestra en la siguiente tabla, se excluyeron aquellos sujetos cuyo valor inicial de TICl era de 2a, según el laboratorio principal, y los sujetos en los que no se probó el dispositivo.

El criterio principal de valoración de la seguridad fue la incidencia de episodios adversos graves relacionados con la intervención (PRSAE) en un plazo de 24 horas desde la finalización de la misma, a saber: perforación vascular o disección arterial intramural, HIC sintomática, embolización de una región no afectada previamente, complicación en el lugar de acceso que requiera reparación quirúrgica o transfusión sanguínea, fallecimiento en un período de 24 horas, fallo del dispositivo (rotura in vivo) u otras complicaciones que el CEC considere que estén relacionadas con la intervención.

Criterios de valoración del estudio TREVO 2 (pacientes con valor inicial de TICl igual a 0 o 1 y en los que se haya probado el dispositivo en estudio)

Criterio de valoración	Trevo N = 79 pacientes	Merci N = 81 pacientes	Diferencia [95 % IC] ^a	Valor de p
Criterio principal de valoración de la eficacia				
Éxito de la revascularización después de usar el dispositivo (TICl ≥ 2a)				
El uso de cualquier terapia adyuvante se considera fallo de tratamiento	79,7 % (63/79)	49,4 % (40/81)	30,4 %	<0,0001 ^c
[interv. confianza del 95 %] ^a	[69,2 %, 88,0 %]	[38,1 %, 60,7 %]	[15,0 %, 44,1 %]	<0,0001 ^d
Éxito de la revascularización después de usar el dispositivo (TICl ≥ 2a)				
El uso de cualquier lítico intravenoso se considera fallo de tratamiento	87,3 % (69/79)	58,0 % (47/81)	29,3 %	<0,0001 ^c
[interv. confianza del 95 %] ^a	[78,0 %, 93,8 %]	[46,5 %, 68,9 %]	[15,0 %, 42,4 %]	<0,0001 ^d
Criterio principal de valoración de la seguridad				
Episodios compuestos	13,9 % (11/79)	23,5 % (19/81)	-9,5 % [-22,1 %, 2,8 %]	0,1567 ^a
[interv. confianza del 95 %] ^a	[7,2 %, 23,6 %]	[14,8 %, 34,2 %]		
Perforación vascular	0,0 % (0/79)	9,9 % (8/81)	-9,9 % [-18,5 %, -3,9 %]	
Disección arterial intramural	0,0 % (0/79)	1,2 % (1/81)	-1,2 % [-6,7 %, 3,5 %]	
HIC sintomática	5,1 % (4/79)	9,9 % (8/81)	-4,8 % [-14,1 %, 3,8 %]	
Embolización de una región no afectada previamente	7,6 % (6/79)	4,9 % (4/81)	2,7 % [-5,6 %, 11,4 %]	
Complicación en el punto de acceso que necesite reparación quirúrgica o transfusión de sangre	1,3 % (1/79)	0,0 % (0/81)	1,3 % [-3,3 %, 6,9 %]	
Mortalidad en un plazo de 24 horas	1,3 % (1/79)	0,0 % (0/81)	1,3 % [-3,3 %, 6,9 %]	
Fallo del dispositivo in vivo	0,0 % (0/79)	0,0 % (0/81)	0,0 % [-4,6 %, 4,6 %]	
Otros PRSAE	0,0 % (0/79)	0,0 % (0/81)	0,0 % [-4,6 %, 4,6 %]	
mRS a los 90 días 0-2	38,2 % (29/76)	17,9 % (14/78)	20,2 % [6,4 %, 34,1 %]	0,0068 ^e

a: Intervalos de confianza de Clopper-Pearson exactos para proporciones individuales; b: Intervalos de confianza exactos para diferencias en proporciones computados con StatXact versión 8; c: Hipótesis de no inferioridad evaluada mediante el método de Blackwelder con un margen de no inferioridad del 10 %; d: Prueba exacta de Fisher unilateral de superioridad; e: Prueba exacta de Fisher bilateral.

GARANTÍA

Stryker Neurovascular garantiza que se ha puesto un cuidado razonable en el diseño y la fabricación de este instrumento. **Esta garantía sustituye a cualquier otra que no se mencione expresamente en este documento, ya sea de forma explícita o implícita por ley o de otro modo, incluida, entre otras, cualquier garantía implícita de comerciabilidad o de adecuación para un fin concreto.** La manipulación, el almacenamiento, la limpieza y la esterilización de este instrumento, así como otros factores relacionados con el paciente, el diagnóstico, el tratamiento, las intervenciones quirúrgicas y cualquier otro aspecto ajeno al control de Stryker Neurovascular afectan directamente a este instrumento y a los resultados que puedan obtenerse de su uso. La responsabilidad de Stryker Neurovascular en virtud de esta garantía se limita a la reparación o sustitución de este instrumento y Stryker Neurovascular no asumirá responsabilidad alguna por pérdidas accidentales o consecuentes, por daños ni por los gastos directos o indirectos que pueda ocasionar el uso de este instrumento. Stryker Neurovascular tampoco asume ninguna otra obligación o responsabilidad relacionada con este instrumento ni autoriza a ninguna persona a que lo haga en su nombre. **Stryker Neurovascular rechaza cualquier responsabilidad con respecto a instrumentos reutilizados, reprocesados o reesterilizados y, respecto a los mismos, no ofrece garantía alguna, ya sea explícita o implícita, incluyendo entre otras la de comerciabilidad y adecuación para un fin concreto.**

Trevo NXT™ ProVue Extracteur

ONLY

Avertissement : Selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que sur prescription d'un médecin.

MISE EN GARDE

Contenu STÉRILISÉ à l'oxyde d'éthylène (OE). Ne pas utiliser si l'emballage stérile est endommagé. Si le produit est endommagé, contacter le représentant de Stryker Neurovascular.

À usage unique. Ne pas réutiliser, retraiter ou restériliser. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation de ce dispositif risquent de compromettre son intégrité structurelle et/ou d'entraîner son dysfonctionnement, risquant de provoquer des blessures, des maladies ou le décès du patient. De plus, une telle action risque d'entraîner la contamination du dispositif et/ou l'infection croisée du patient, y compris la transmission de maladies infectieuses d'un patient à un autre. La contamination du dispositif peut causer des blessures, des maladies ou le décès du patient.

Après utilisation, éliminer le produit et l'emballage conformément au règlement de l'établissement, de l'administration et/ou du gouvernement local.

DESCRIPTION DU DISPOSITIF

L'extracteur consiste en un raidisseur souple conique avec une section mise en forme à son extrémité distale. Des marqueurs en platine situés à l'extrémité distale permettent la visualisation radioscopique. La section mise en forme est également radio-opaque. Les dimensions de l'extracteur sont indiquées sur l'étiquette du produit. L'extracteur est enduit d'un revêtement hydrophile sur les 101 cm distaux afin de réduire les frottements en cours d'utilisation. Il est doté d'un marqueur pour indiquer la proximité de son extrémité par rapport à l'extrémité du microcathéter. Un dispositif de torsion est fourni avec l'extracteur pour faciliter la manipulation et la récupération. L'extracteur est fourni préchargé dans une aiguille d'introduction permettant d'introduire l'extracteur dans un microcathéter.

Informations destinées aux utilisateurs

L'extracteur Trevo NXT ProVue ne doit être utilisé que par des médecins dûment formés aux techniques endovasculaires interventionnelles.

Contenu

Un (1) extracteur Trevo NXT ProVue

Un (1) dispositif de torsion

Une (1) aiguille d'introduction

Compatibilité

Taille de l'extracteur	Diamètre interne du microcathéter Trevo Pro14 0,017 inches (0,43 mm)	Diamètre interne du microcathéter Trevo Trak 21 0,021 inches (0,53 mm)	Diamètre interne du microcathéter Trevo™ Pro18 0,021 inches (0,53 mm)	Diamètre interne du microcathéter Excelsior® XT-27® (REF XT275081) 0,027 inches (0,69 mm)	Diamètre minimal recommandé du vaisseau (mm)
Trevo NXT 3x32	✓	✓	✓	✓	1,4
Trevo NXT 4x28		✓	✓	✓	
Trevo NXT 4x41		✓	✓	✓	
Trevo NXT 6x37		✓	✓	✓	2,5

La compatibilité de l'extracteur avec d'autres microcathéters n'a pas été établie. L'utilisation d'un autre microcathéter peut avoir un impact sur les performances de l'extracteur.

Les cathéters guide à ballonnet et les cathéters d'aspiration (disponibles sur le marché avec un diamètre interne minimum de 0,058 inches (1,47 mm)) sont recommandés en cas de thrombectomie.

UTILISATION/INDICATIONS

- L'extracteur Trevo est indiqué pour restaurer le flux sanguin dans le système neurovasculaire par thrombectomie lors du traitement des AVC ischémiques aigus afin de réduire l'invalidité chez les patients présentant une circulation antérieure proximale persistante, une occlusion d'un gros vaisseau et des infarctus de plus petite taille, et ayant reçu dans un premier temps un activateur tissulaire du plasminogène par voie intraveineuse (t-PA IV). Le traitement endovasculaire avec ce dispositif doit débuter dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes.

- L'extracteur Trevo est conçu pour restaurer le flux sanguin dans le système neurovasculaire par thrombectomie chez les patients présentant un AVC ischémique, dans les 8 heures suivant l'apparition des symptômes. Les patients qui ne peuvent recevoir un activateur tissulaire du plasminogène par voie intraveineuse (t-PA IV) ou chez qui ce traitement a échoué sont candidats au traitement.
- L'extracteur Trevo est indiqué pour restaurer le flux sanguin dans le système neurovasculaire par thrombectomie lors du traitement des AVC ischémiques aigus afin de réduire l'invalidité chez les patients présentant une circulation antérieure proximale persistante, une occlusion d'un gros vaisseau au niveau de l'artère carotide interne (ACI) ou du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne (ACM) associée à des infarctus de plus petite taille (0-50 ml pour les patients < 80 ans, 0-20 ml pour les patients ≥ 80 ans). Le traitement endovasculaire utilisant le dispositif doit débuter 6-24 heures après la dernière fois où le patient a été vu en bonne santé, chez des patients non admissibles à un traitement par activateur tissulaire du plasminogène par voie intraveineuse (t-PA IV) ou qui ne répondent pas à ce traitement.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune connue à ce jour.

MISES EN GARDE

MISES EN GARDE SPÉCIFIQUES POUR L'INDICATION 1

- La sécurité et l'efficacité des extracteurs Trevo pour la réduction de l'invalidité n'ont pas été établies chez des patients présentant des infarctus de grande taille (c'est-à-dire score ASPECTS ≤ 7). Les risques peuvent être accrus chez ces patients (p. ex. risque d'hémorragie intracérébrale).
- La sécurité et l'efficacité des extracteurs Trevo pour la réduction de l'invalidité n'ont pas été établies ni évaluées chez des patients présentant des occlusions au niveau de la circulation postérieure (p. ex. tronc basilaire ou artères vertébrales) ni pour des occlusions plus distales au niveau de la circulation antérieure.

MISES EN GARDE SPÉCIFIQUES POUR L'INDICATION 2

- Pour réduire les risques de lésions vasculaires, veiller à choisir une taille d'extracteur adaptée au diamètre du vaisseau, au site prévu de déploiement.

MISES EN GARDE SPÉCIFIQUES POUR L'INDICATION 3

- La sécurité et l'efficacité des extracteurs Trevo pour la réduction de l'invalidité n'ont pas été établies chez des patients présentant des infarctus de grande taille (c'est-à-dire score ASPECTS ≤ 7). Les risques peuvent être accrus chez ces patients (p. ex. risque d'hémorragie intracérébrale).
- La sécurité et l'efficacité des extracteurs Trevo pour la réduction de l'invalidité n'ont pas été établies ni évaluées chez des patients présentant des occlusions au niveau de la circulation postérieure (p. ex. tronc basilaire ou artères vertébrales) ni pour des occlusions plus distales au niveau de la circulation antérieure.
- Les utilisateurs doivent valider leurs techniques d'analyse logicielle d'imagerie pour garantir des résultats fiables et cohérents lors de l'évaluation de la taille de l'infarctus.

MISES EN GARDE GÉNÉRALES APPLICABLES À TOUTES LES INDICATIONS

- L'administration de t-PA IV doit rester dans la fenêtre actuellement approuvée
- Pour réduire les risques de lésions vasculaires, respecter les recommandations suivantes :
 - Ne pas effectuer plus de six (6) tentatives de récupération dans le même vaisseau à l'aide d'extracteurs.
 - Maintenir la position de l'extracteur dans le vaisseau lors du retrait ou de l'échange de microcathéter.
- Pour réduire les risques de pluri/rupture, respecter les recommandations suivantes :
 - Immédiatement après avoir retiré la gaine de l'extracteur, positionner le repère d'extrémité du microcathéter ou du cathéter d'aspiration sur la section proximale de l'extracteur. Maintenir cette position pendant la manipulation et le retrait.
 - Ne pas faire tourner ni tordre l'extracteur.
 - Procéder avec prudence lors du passage de l'extracteur dans des artères dotées d'un stent.
- L'extracteur est un instrument fragile qui doit être manipulé avec soin. Avant utilisation, et si possible pendant l'intervention, inspecter attentivement le dispositif pour repérer d'éventuels dommages. Ne pas utiliser un dispositif endommagé. Les détériorations peuvent perturber le fonctionnement du dispositif et entraîner des complications.
- Ne pas faire avancer et ne pas retirer l'extracteur en cas de résistance ou en présence d'un vasospasme important. La torsion ou le déplacement du dispositif contre résistance ou un vasospasme important peuvent endommager ce dernier ou causer une lésion vasculaire. Déterminer la cause de la résistance par radioscopie et, si nécessaire, replacer la gaine sur le dispositif pour le retirer.
- S'il est difficile de retirer l'extracteur du vaisseau, ne pas tordre l'extracteur. Faire avancer le microcathéter ou le cathéter d'aspiration sur l'extracteur et retirer les dispositifs comme une seule et même unité. Si une résistance indue est rencontrée lors du retrait de l'extracteur dans le microcathéter,

opter pour un cathéter d’aspiration d’un plus grand diamètre. Retirer délicatement l’extracteur et le cathéter de plus gros diamètre comme une seule et même unité.

- Administrer un traitement anticoagulant et antiplaquettaire selon les directives standard de l’établissement.
- Ne pas utiliser si l’emballage est ouvert ou endommagé.
- Ne pas exposer l’extracteur à des solvants organiques.

PRÉCAUTIONS

- Conserver dans un endroit sec, à l’abri de la lumière et de la chaleur.
- Utiliser avant la date limite d’utilisation.
- Une exposition à des températures supérieures à 54 °C (130 °F) est susceptible d’endommager le dispositif et les accessoires. Ne pas mettre à l’autoclave.
- Utiliser l’extracteur sous visualisation radioscopique et après administration d’agents anticoagulants appropriés.
- Afin d’éviter la formation de thrombus et la cristallisation du produit de contraste, maintenir une irrigation constante avec une solution de rinçage appropriée dans toutes les lumières du cathéter.
- Les utilisateurs doivent prendre toutes les précautions nécessaires pour limiter les doses de rayons X administrées aux patients et aux utilisateurs en utilisant un bouclier suffisant, en réduisant la durée de la radioscopie et en modifiant les facteurs techniques de radiographie dans la mesure du possible.

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Aucune tentative d’intervention nécessitant l’introduction de cathéters percutanés ne doit être effectuée par des médecins non expérimentés avec les complications susceptibles de se produire pendant ou après l’intervention. Les complications possibles incluent notamment :

- embolie gazeuse
- hématome ou hémorragie au site de ponction
- infection
- embolisation distale
- douleur/céphalée
- spasme vasculaire
- thrombose
- dissection
- perforation
- embolie
- occlusion aiguë
- ischémie
- hémorragie intracrânienne
- formation d’un faux anévrisme
- déficits neurologiques incluant accident vasculaire cérébral
- décès

L’utilisation du dispositif nécessite le recours à la radioscopie, ce qui présente des risques potentiels en raison de l’exposition des médecins et des patients aux rayons X. Les risques possibles incluent notamment :

- alopécie
- brûlures dont la gravité peut aller d’une simple rougeur à la formation d’ulcères
- cataracte
- néoplasie retardée

Signalement d’événements indésirables

Avertir immédiatement le représentant Stryker Neurovascular en cas de dysfonctionnement du dispositif, de complications ou de lésion avérée ou suspectée chez le patient. Essayer de conserver tout dispositif suspect, ses composants associés et les emballages correspondants pour les renvoyer à Stryker Neurovascular.

PRÉSENTATION

Les produits Stryker Neurovascular sont stériles et apyrogènes dans leur emballage non ouvert et l’emballage est conçu pour garantir la stérilité, sauf si la poche principale du produit a été ouverte ou endommagée.

Ne pas utiliser si l’emballage est ouvert ou endommagé.

Ne pas utiliser si l’étiquetage est incomplet ou illisible.

Manipulation et stockage

Conserver dans un endroit sec, à l’abri de la lumière et de la chaleur.

INSTRUCTIONS D’UTILISATION

Procédure de préparation recommandée

1. Rincer le manchon d’emballage de l’extracteur avec du sérum physiologique. Hydrater pendant au moins 2 minutes avant de retirer l’extracteur du manchon. L’extracteur doit rester hydraté.
2. Préparer et placer un cathéter guide à ballonnet ou un cathéter guide dans l’artère carotide interne, l’artère carotide commune ou l’artère sous-clavière, en suivant les indications de l’étiquetage du cathéter guide.
3. Connecter une valve hémostatique rotative à l’embase du microcathéter.
4. Observer des techniques de cathétérisme classiques pour placer le microcathéter dans le vaisseau cible en utilisant un guide neurovasculaire standard. Si l’anatomie le permet, positionner l’extrémité du microcathéter en position distale par rapport au thrombus.
5. Retirer le guide du microcathéter. Injecter du produit de contraste dans le microcathéter pour visualiser le système vasculaire distal. Rincer le microcathéter.
6. Retirer ensemble l’aiguille d’introduction et l’extracteur préchargé du manchon. Ne pas laisser l’extracteur sortir de l’extrémité de l’aiguille d’introduction ni se rétracter davantage à l’intérieur de l’aiguille d’introduction.
7. Important : introduire l’aiguille d’introduction à mi-chemin dans la valve hémostatique rotative et, à l’aide d’une seringue ou d’une ligne de perfusion, rincer l’aiguille d’introduction jusqu’à ce que le sérum physiologique sorte de l’extrémité proximale de l’aiguille d’introduction. Si l’aiguille d’introduction n’est pas rincée correctement, la progression de l’extracteur dans l’aiguille d’introduction pourrait être difficile.
8. Placer l’aiguille d’introduction dans l’embase du microcathéter et fermer la valve hémostatique rotative fermement pour fixer l’aiguille d’introduction.
9. Faire avancer l’extracteur jusqu’à ce que la moitié de sa longueur soit insérée dans le microcathéter. Retirer l’aiguille d’introduction.

Procédure de récupération recommandée

1. Continuer à faire progresser l’extracteur dans le microcathéter. Une fois que les repères radioscopiques sur le fil proximal de l’extracteur atteignent l’embase du microcathéter ou l’extrémité proximale de la valve hémostatique rotative, faire avancer l’extracteur sous contrôle radioscopique.
2. Faire avancer l’extracteur jusqu’à ce que son extrémité distale soit alignée avec l’extrémité distale du microcathéter.
3. Retirer le microcathéter tout en appliquant une légère force vers l’avant sur l’extracteur pour déployer la section mise en forme de l’extracteur dans le caillot. Placer le repère d’extrémité du microcathéter sur la section proximale de l’extracteur.
4. En présence d’un cathéter d’aspiration, placer le cathéter d’aspiration en position tout juste proximale à l’extrémité du microcathéter, puis retirer le microcathéter.

MISE EN GARDE : Pour réduire les risques de plieure/rupture, maintenir le repère d’extrémité du microcathéter ou du cathéter d’aspiration sur la section proximale de l’extracteur pendant la manipulation et le retrait de ce dernier.

5. Après le déploiement de l’extracteur, visualiser l’expansion du filament et laisser le temps au caillot d’intégrer l’extracteur (environ 5 minutes).
6. En cas d’utilisation d’un cathéter guide à ballonnet, gonfler le ballonnet pour obstruer le vaisseau en suivant les instructions figurant sur l’étiquette du cathéter guide à ballonnet.
7. En présence d’un cathéter d’aspiration, placer le repère d’extrémité du cathéter d’aspiration sur la section proximale de l’extracteur tout en appliquant l’aspiration à l’aide d’une seringue de 60 ml ou d’une pompe d’aspiration.
8. Positionner et verrouiller le dispositif de torsion sur le guide de l’extracteur au niveau du microcathéter ou de la valve hémostatique rotative du cathéter d’aspiration.
9. Continuer à aspirer à travers le cathéter d’aspiration tout en retirant l’extracteur et le cathéter d’aspiration comme une seule et même unité.
10. Retirer lentement l’extracteur et le microcathéter ou le cathéter d’aspiration comme une seule et même unité jusqu’à l’extrémité du cathéter guide à ballonnet tout en appliquant une aspiration sur le cathéter guide à ballonnet à l’aide d’une seringue de 60 ml.

Remarque : L’aspiration par le cathéter guide à ballonnet avec une pompe d’aspiration n’est pas recommandée.

11. Poursuivre l’aspiration vigoureuse jusqu’à ce que l’extracteur et le microcathéter ou le cathéter d’aspiration soient retirés au niveau de l’embase du cathéter-guide.

Remarque : Si le retrait dans le cathéter guide à ballonnet ou dans le cathéter guide est difficile, dégonfler le ballonnet du cathéter guide tout en retirant simultanément tous les dispositifs à travers la gaine comme une seule et même unité. Retirer la gaine, si nécessaire.

12. Déconnecter le cathéter guide à ballonnet, la valve hémostatique rotative du cathéter guide et retirer complètement l'extracteur avec le microcathéter ou le cathéter d'aspiration comme une seule et même unité du cathéter guide.
13. Fixer une seringue de 60 ml à l'embase du cathéter guide à ballonnet et aspirer.
14. Dégonfler le ballonnet du cathéter guide à ballonnet.
15. Nettoyer le dispositif avec du sérum physiologique. Inspecter l'extracteur pour identifier des dommages éventuels. Ne pas réutiliser l'extracteur si la section mise en forme, les fils en platine ou le raidisseur semble(nt) endommagé(s). Si aucune détérioration n'est observée, l'extracteur peut être utilisé pour trois (3) tentatives d'extraction au maximum. Une tentative d'extraction correspond à un (1) cycle de progression et de retrait complet.

ÉTUDES CLINIQUES

Informations sur la sécurité et l'efficacité

Étude DAWN™ soutenant l'indication 3

L'étude DAWN (DWI and CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention [évaluation par IRM de diffusion et scanner avec injection avec mismatch clinique dans le triage des AVC du réveil et avec présentation tardive traités par neuro-intervention]) était un essai prospectif, randomisé, multicentrique, contrôlé, conçu pour évaluer l'hypothèse selon laquelle une thrombectomie avec l'extracteur Trevo™ associée à un traitement médical permet d'obtenir des résultats cliniques à 90 jours supérieurs aux résultats obtenus avec un traitement médical seul chez des sujets sélectionnés de manière appropriée et présentant un AVC ischémique aigu lorsque le traitement est instauré 6 à 24 heures après qu'ils ont été vus en bonne santé pour la dernière fois. Au total, 206 sujets ont été inscrits dans 26 centres de recherche : 107 sujets (51,9 %) ont été randomisés dans le groupe de traitement et 99 sujets (48,1 %) ont été randomisés dans le groupe témoin. Les valeurs UW-mRS moyennes à 90 jours étaient de 5,5 dans le groupe de traitement vs 3,4 dans le groupe témoin ; la différence entre les groupes pour le degré d'invalidité pondéré selon l'utilité (utility-weighted, UW) et ajusté en fonction de l'infarctus était de 2,0 (intervalle de confiance Bayésien à 95 %, 1,1 à 3,0, probabilité postérieure de supériorité > 0,9999). Le traitement avec l'extracteur Trevo a conduit à l'obtention de taux d'indépendance fonctionnelle supérieurs (score mRS 0-2) à 90 jours de 48,6 % vs 13,1 % ; la différence entre les groupes, ajustée en fonction de l'infarctus, était de 32,8 % (intervalle de confiance à 95 %, 21,1 % à 44,1 %, probabilité postérieure de supériorité > 0,9999). Le taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique à 24 heures était supérieur chez les patients ayant reçu le traitement endovasculaire. Les patients et/ou leurs représentants légaux doivent être informés de ce risque au cours du processus de décision thérapeutique. L'incertitude est plus élevée pour les résultats obtenus chez les sujets traités 18-24 heures après avoir été vus en bonne santé pour la dernière fois.

Principaux critères d'inclusion

AVC ischémique aigu avec occlusion confirmée de l'ACI intracrânienne et/ou du segment M1, n'ayant pas répondu au t-PA IV ou ayant une contre-indication à ce traitement, traités 6-24 heures après avoir été vus en bonne santé pour la dernière fois, score NIHSS initial ≥10, consentement éclairé donné et âge supérieur ou égal à 18 ans ; chez les patients ayant moins de 80 ans, un score d'AVC supérieur ou égal à 10 doit être associé à un volume d'infarctus inférieur à 51 ml. Chez les patients de 80 ans ou plus, le score d'AVC doit être supérieur à 10 et le volume inférieur à 21 ml. Discordance entre les signes cliniques et la taille de l'infarctus définie comme la discordance entre le volume de l'infarctus à l'état initial à l'imagerie par TDM ou IRM et l'étendue du tissu cérébral total à risque. Le volume de l'infarctus a été évalué par imagerie par résonance magnétique (IRM) pondérée en diffusion ou par TDM avec injection et mesuré avec l'une des suites logicielles automatisées disponibles sur le marché (RAPID, IschemaView).

Principaux critères d'exclusion

Amélioration rapide de l'état neurologique jusqu'à un score NIHSS <10 ou signe de recanalisation vasculaire avant la randomisation ; tension artérielle > 185/110 mmHg ; résultats de laboratoire démontrant un déséquilibre électrolytique (sodium <130 mmol/L, potassium <3m Eq/L ou >6 mEq/L) ; résultats de laboratoire démontrant une insuffisance rénale (créatinine sérique >3,0 mg/dL [264 µmol/L] ; résultats de laboratoire démontrant des anomalies de la coagulation (numération plaquettaire <50 000/uL, APTT >3 fois la valeur normale ou INR >3,0, si inhibiteur du facteur Xa administré 24-48 heures auparavant, PTT normal) ; résultats de laboratoire démontrant une hémorragie (hémoglobine <7 mmol/L).

Le critère d'évaluation principal était l'invalidité à 90 jours, évaluée sur l'échelle de Rankin modifiée (mRS). L'objectif secondaire est d'apporter des preuves que la reperfusion endovasculaire avec l'extracteur Trevo est associée à une réduction significative de la taille médiane de l'infarctus comparativement au groupe témoin 24 heures (-6/+24 heures) après la randomisation. Les critères d'évaluation secondaires incluent la proportion de sujets avec bon résultat fonctionnel à 90 jours (score mRS de 0-2) ; la proportion de sujets avec réduction du score NIHSS ≥10 points depuis l'état initial ou score NIHSS de 0 ou 1 ; la différence entre le groupe de traitement et le groupe témoin pour la mortalité toutes causes confondues ; la différence de taille médiane finale de l'infarctus à 24 heures ; la différence de taux de revascularisation à 24 heures ; et le taux de reperfusion jusqu'à un score TIC1 > 2b.

Les résultats relatifs à la sécurité incluent l'incidence de mortalité associée à l'AVC à 90 jours, l'incidence de HIS, de détérioration neurologique et d'événements indésirables graves associés à la procédure et associés au dispositif.

Échelle de Rankin modifiée à 90 jours - population ITT

Échelle de Rankin modifiée (mRS)	Groupe de traitement N = 107	Groupe témoin N = 99
0 - Aucun symptôme / UW = 10	9,3 % (10/107)	4,0 % (4/99)
1 - Pas d'invalidité significative / UW = 9,1	22,4 % (24/107)	5,1 % (5/99)
2 - Légère invalidité / UW = 7,6	16,8 % (18/107)	4,0 % (4/99)
3 - Invalidité modérée / UW = 6,5	13,1 % (14/107)	16,2 % (16/99)
4 - Invalidité modérément sévère / UW = 3,3	13,1 % (14/107)	34,3 % (34/99)
5 - Invalidité sévère / UW = 0	6,5 % (7/107)	18,2 % (18/99)
6 - Décès / UW = 0	18,7 % (20/107)	18,2 % (18/99)
Score mRS à 90 jours [0-2]	48,6 % (52/107)	13,1 % (13/99)
Score mRS pondéré à 90 jours*		
Moyenne ± écart type (N)	5,5 ± 3,8 (107)	3,4 ± 3,1 (99)
Médiane (Q1, Q3)	6,5 (0,0, 9,1)	3,3 (0,0, 6,5)
Fourchette (min, max)	(0,0, 10,0)	(0,0, 10,0)
[Intervalle de conf. à 95 %] [†]	[4,8, 6,3]	[2,7, 4,0]
[†] Par approximation normale		
[*] Le score mRS = (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6) s'est vu attribuer une valeur numérique correspondante = (10, 9, 1, 7, 6, 5, 3, 3, 0,0), représentant son utilité clinique		

Principaux co-critères d'évaluation - population ITT

Résultat	Intervention (N = 107)	Témoin (N = 99)	Différence absolue moyenne (IC à 95 %)	Bénéfice moyen postérieur, ajusté selon l'infarctus (Intervalle de confiance à 95 %)*	Probabilité de supériorité
Moyenne des scores mRS pondérés selon l'utilité (utility-weighted, UW) (écart type, É.-T.)	5,5 (3,8)	3,4 (3,1)	2,1 (1,2, 3,1)	2,0 (1,1, 3,0)	>0,9999 [†]
Indépendance fonctionnelle (mRS 0-2)	48,6 %	13,1 %	35,5 % (23,9 %, 47,0 %)	32,8 % (21,1 %, 44,1 %)	>0,9999

*Estimation par modèle linéaire général Bayésien avec ajustement en fonction de l'infarctus

[†]La probabilité globale que le dispositif apporte un bénéfice est la moyenne des probabilités du bénéfice pour les ensembles de données imputées, pondérée par les probabilités d'imputation de ces ensembles de données. Cette probabilité est de 0,999986.

Le second critère d'évaluation secondaire de l'efficacité était la réduction du score NIHSS:≥10 points depuis l'état initial ou un score NIHSS de 0 ou 1.

Réponse neurologique rapide au jour 5-7/à la sortie de l'hôpital

Résultat	Intervention N = 107	Témoin N = 99	Différence absolue moyenne (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur p
Réponse rapide [†]	47,7 %	19,2 %	28,5 % (16,2 %, 40,7 %)	2,5 (1,6, 3,9)	< 0,001

[†]Définie par une réduction du score NIHSS ≥ 10 points par rapport à l'état initial ou par un score NIHSS de 0 ou 1 les jours 5-7 ou à la sortie de l'hôpital (si elle intervient plus tôt). La valeur p n'a pas été ajustée pour tenir compte de la multiplicité.

Le résultat secondaire d'efficacité était le taux de revascularisation à 24 heures, défini par la présence d'une recanalisation partielle ou complète.

Taux de revascularisation à 24 heures

	Total N=206	Groupe de traitement N = 107	Groupe témoin N = 99	Différence [IC 95 %]	Valeur p
Différence entre les taux de revascularisation à 24 heures (-6/+24 heures) après la randomisation	58,7 % (121/206)	76,6 % (82/107)	39,4 % (39/99)	37,2 % [24,7 %, 49,8 %]	< 0,0001 ^a

Revascularisation à 24 heures, définie par la présence d'une recanalisation partielle ou complète.
a. test t. La valeur p n'a pas été ajustée pour tenir compte de la multiplicité.

Le critère d'évaluation principal de la sécurité était l'incidence de la mortalité associée à l'AVC à 90 jours. Les résultats secondaires d'efficacité, pour les groupes de traitement et témoin, sont l'incidence de HIS selon la définition de l'ECASS, dans les 24 (-6/+24) heures suivant la randomisation (temps zéro) et l'incidence de la détérioration neurologique d'après le score NIHSS entre l'état initial et le jour 5-7/la sortie de l'hôpital (si elle intervient avant) après la randomisation. La détérioration neurologique était définie comme une augmentation ≥ 4 points du score NIHSS par rapport au score initial.

Mortalité associée à l'AVC à 90 jours

	Total N=206	Groupe de traitement N = 107	Groupe témoin N = 99	Différence [IC 95 %] ¹	Valeur p
Incidence de la mortalité associée à l'AVC à 90 jours	17,0 % (35/206)	15,9 % (17/107)	18,2 % (18/99)	-2,3 % [-12,6 %, 8,0 %]	0,7126 ^a

¹Par approximation normale

a. test t. La valeur p n'a pas été ajustée pour tenir compte de la multiplicité.

Le résultat secondaire de sécurité était l'incidence de HIS (selon la définition de l'ECASS III), dans les 24 heures (-6/+24 heures) suivant la randomisation (temps zéro).

Incidence de HIS selon l'adjudication par le CEC

	Total N=206	Groupe de traitement N = 107	Groupe témoin N = 99	Différence [IC 95 %] ¹	Valeur p
HIS 24 heures (-6/+24) après randomisation	4,4 % (9/206)	5,6 % (6/107)	3,0 % (3/99)	2,6 % [-2,9 %, 8,1 %]	0,5011 ^a

¹Par approximation normale

a. Test exact de Fisher. La valeur p n'a pas été ajustée pour tenir compte de la multiplicité.

L'incidence de la détérioration neurologique a été définie par une augmentation ≥ 4 points du score NIHSS entre l'état initial et le jour 5-7/sortie de l'hôpital après randomisation (temps zéro).

Incidence de la détérioration neurologique selon la décision du CEC

	Total N=206	Groupe de traitement N = 107	Groupe témoin N = 99	Différence [IC 95 %] ¹	Valeur p
Incidence de la détérioration neurologique entre l'état initial et les jours 5 à 7/la sortie de l'hôpital	19,9 % (41/206)	14,0 % (15/107)	26,3 % (26/99)	-12,2 % [-23,1 %, -1,4 %]	0,0358 ^a

¹Par approximation normale

a. test t. La valeur p n'a pas été ajustée pour tenir compte de la multiplicité.

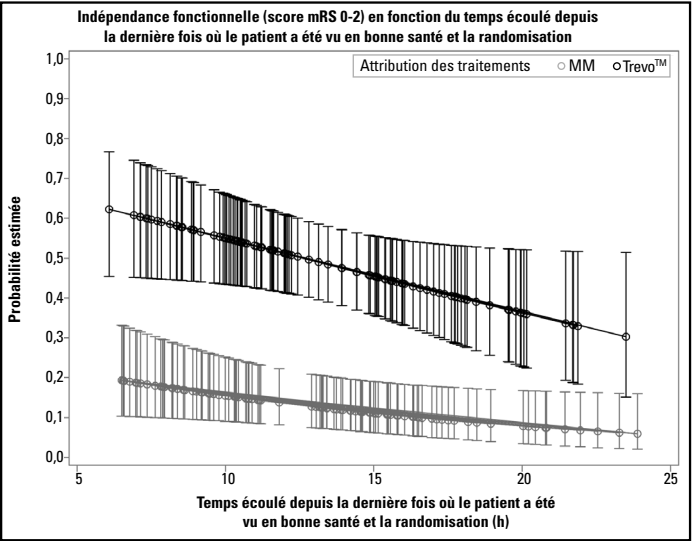
Indépendance fonctionnelle (score mRS à 90 jours, 0-2), sous-groupes créés en fonction du temps

Intervalle de TLSW	Traitement	Témoin	Différence	Valeur p
6-9 h	50,0 % (9/18)	14,3 % (3/21)	35,7 % [8,2 %, 63,2 %]	0,0346 ^a
9-12 h	58,1 % (18/31)	25,0 % (6/24)	33,1 % [8,5 %, 57,6 %]	0,0273 ^a
Total 6-12 h	55,1 % (27/49)	20,0 % (9/45)	35,1 % [16,9 %, 53,3 %]	0,0006 ^a
12-15 h	37,5 % (6/16)	9,1 % (2/22)	28,4 % [1,8 %, 55,0 %]	0,0498 ^a
15-18 h	50,0 % (13/26)	5,3 % (1/19)	44,7 % [23,1 %, 66,4 %]	0,0025 ^a
18-21 h	36,4 % (4/11)	0,0 % (0/8)	36,4 % [7,9 %, 64,8 %]	0,1032 ^a
21-24 h	40,0 % (2/5)	20,0 % (1/5)	20,0 % [-35,4 %, 75,4 %]	1,0000 ^a
Total 12-24 h*	43,1 % (25/58)	7,4 % (4/54)	35,7 % [21,2 %, 50,2 %]	< 0,0001 ^a

a. Test exact de Fisher

* L'incertitude la plus élevée pour les résultats obtenus chez les sujets traités 18-24 heures après qu'ils ont été vus en bonne santé pour la dernière fois.

La valeur p n'a pas été ajustée pour tenir compte de la multiplicité.



Le tableau qui suit reprend tous les événements indésirables graves et non graves survenus chez l'ensemble des sujets du groupe témoin et du groupe de traitement d'après la classification par classe de système d'organes dans le dictionnaire MedDRA.

MedDRA* Classe par système/organe	Groupe de traitement N = 107						Groupe témoin N = 99					
	EIG	Sujets avec EIG	EI non graves	Sujets avec EI non graves	Total des EI	Sujets avec EI graves et non graves (total)	EIG	Sujets avec EIG	EI non graves	Sujets avec EI non graves	Total des EI	Sujets avec EI graves et non graves (total)
Tout événement indésirable (EI)	65	41 (38,3 %)	476	102 (95,3 %)	541	103 (96,3 %)	83	47 (47,5 %)	473	91 (91,9 %)	556	91 (91,9 %)
Troubles hématologiques et du système lymphatique	0	0	11	10 (9,3 %)	11	10 (9,3 %)	1	1 (1,0 %)	8	8 (8,1 %)	9	8 (8,1 %)
Troubles cardiaques	8	7 (6,5 %)	37	29 (27,1 %)	45	33 (30,8 %)	6	5 (5,1 %)	29	24 (24,2 %)	35	28 (28,3 %)
Troubles endocriniens	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	0	0	0	0
Troubles oculaires	1	1 (0,9 %)	0	0	1	1 (0,9 %)	0	0	2	2 (2,0 %)	2	2 (2,0 %)
Troubles gastrointestinaux	7	6 (5,6 %)	42	30 (28,0 %)	49	34 (31,8 %)	12	11 (11,1 %)	38	28 (28,3 %)	50	34 (34,3 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	0	22	18 (16,8 %)	22	18 (16,8 %)	0	0	17	15 (15,2 %)	17	15 (15,2 %)
Troubles hépatobiliaires	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0 %)	1	1 (1,0 %)
Troubles du système immunitaire	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0 %)	1	1 (1,0 %)
Infections et infestations	6	6 (5,6 %)	46	34 (31,8 %)	52	38 (35,5 %)	7	7 (7,1 %)	54	41 (41,4 %)	61	43 (43,4 %)
Lésions, intoxications et complications associées à l'intervention	2	2 (1,9 %)	8	7 (6,5 %)	10	9 (8,4 %)	2	2 (2,0 %)	8	6 (6,1 %)	10	7 (7,1 %)
Études	0	0	5	5 (4,7 %)	5	5 (4,7 %)	0	0	10	10 (10,1 %)	10	10 (10,1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	0	76	47 (43,9 %)	76	47 (43,9 %)	0	0	62	34 (34,3 %)	62	34 (34,3 %)
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	0	0	11	10 (9,3 %)	11	10 (9,3 %)	2	2 (2,0 %)	22	15 (15,2 %)	24	16 (16,2 %)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	0	0	0	0
Troubles du système nerveux	21	21 (19,6 %)	95	63 (58,9 %)	116	71 (66,4 %)	34	30 (30,3 %)	88	53 (53,5 %)	122	66 (66,7 %)
Troubles psychiatriques	1	1 (0,9 %)	26	24 (22,4 %)	27	24 (22,4 %)	2	2 (2,0 %)	30	27 (27,3 %)	32	28 (28,3 %)
Troubles rénaux et des voies urinaires	0	0	18	15 (14,0 %)	18	15 (14,0 %)	1	1 (1,0 %)	19	14 (14,1 %)	20	15 (15,2 %)
Troubles du système de reproduction et du sein	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	2	2 (2,0 %)	2	2 (2,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	14	11 (10,3 %)	33	28 (26,2 %)	47	33 (30,8 %)	11	9 (9,1 %)	42	34 (34,3 %)	53	37 (37,4 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	0	0	3	3 (2,8 %)	3	3 (2,8 %)	0	0	10	7 (7,1 %)	10	7 (7,1 %)
Actes médicaux et chirurgicaux	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	2	2 (1,9 %)	1	1 (1,0 %)	2	2 (2,0 %)	3	3 (3,0 %)
Troubles vasculaires	4	3 (2,8 %)	39	33 (30,8 %)	43	34 (31,8 %)	4	4 (4,0 %)	28	21 (21,2 %)	32	23 (23,2 %)

*MedDRA v17.0.

Étude MR CLEAN soutenant l'indication 1

MR CLEAN est un essai prospectif, randomisé, contrôlé, multicentrique, de grande envergure, mené en ouvert et auquel ont participé tous les centres hospitaliers des Pays-Bas pratiquant des interventions endovasculaires. Un traitement intra-artériel (IA), associé à des soins habituels (pouvant inclure l'administration de t-PA par voie intraveineuse), a été comparé aux soins habituels pratiqués seuls (groupe témoin) chez des patients avec AVC ischémique aigu et occlusion de la circulation antérieure au niveau de l'artère intracrânienne proximale, confirmée à l'imagerie vasculaire. Dans l'étude MR CLEAN, 500 patients ont été randomisés (233 dans le groupe de traitement « IAT », 267 dans le groupe témoin) dans 16 centres médicaux. Des stents récupérables (incluant la gamme de produits de l'extracteur Trevo™) ont été utilisés chez 190 des 233 patients (81,5 %) du groupe IAT, dont 120 sujets/190 ont reçu un traitement intra-artériel de première intention avec un extracteur Trevo et 104 / 120 ont reçu du t-PA IV dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes, comparativement à l'ensemble du groupe recevant le traitement médicamenteux (MM) MR CLEAN, dont 224 sujets sur 249 ont été traités par t-PA IV conformément à l'étiquetage de la FDA. Sur les 120 sujets qui ont reçu un traitement intra-artériel de première intention avec un extracteur Trevo, 24 sujets ont bénéficié de la pose concomitante d'un stent carotidien. Ces sujets sont exclus du résumé d'efficacité présenté ci-dessous, ce qui donne une cohorte d'efficacité principale incluant 96 sujets traités avec l'extracteur Trevo. Les sujets ayant reçu des thrombolytiques en IA ou un traitement avec d'autres dispositifs de thrombectomie mécanique après l'extracteur ont été comptabilisés comme des échecs dans les résumés d'efficacité ci-dessous.

Principaux critères d'inclusion pour l'étude MR CLEAN

AVC ischémique aigu avec occlusion confirmée pour l'ACI, les segments M1, M2, A1 ou A2, traitement dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes et score NIHSS >2, TDM ou IRM excluant toute hémorragie intracrânienne, consentement éclairé donné et patient ayant 18 ans ou plus.

Principaux critères d'inclusion pour le sous-ensemble extracteur Trevo

Critères d'inclusion principaux supplémentaires pour l'analyse du sous-ensemble extracteur Trevo (cohorte FDA) effectuée dans le cadre de l'étude MR CLEAN : traitement de première intention avec l'extracteur Trevo et traitement par t-PA IV dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes.

Principaux critères d'exclusion pour l'étude MR CLEAN

Tension artérielle >185/110 mmHg ; glycémie <2,7 ou >22,2 mmol/L ; traitement thrombolytique en intraveineuse à une dose supérieure à 0,9 mg/kg d'altéplase ou 90 mg ; traitement thrombolytique en intraveineuse malgré des contre-indications (chirurgie majeure, hémorragie gastrointestinale ou hémorragie des voies urinaires au cours des 2 semaines précédentes ou ponction artérielle au niveau d'un site non compressible au cours des 7 jours précédents ; infarctus cérébral au niveau de la distribution de l'artère obstruée au cours des 6 semaines précédentes ; résultats de laboratoire démontrant une anomalie de la coagulation (numération plaquettaire <40x10⁹/L, APTT >50 s ou INR > 3,0).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité visait à démontrer qu'une thrombectomie avec l'extracteur Trevo associée au MM entraîne une indépendance fonctionnelle supérieure (mRS <3) à 90 jours comparativement au MM seul chez les sujets admissibles avec AVC ischémique aigu. D'après l'analyse, le traitement IAT avec l'extracteur Trevo a eu un effet hautement significatif après ajustement en fonction du site, l'utilisation de t-PAIV et le score NIHSS initial.

Critère d'évaluation principal de l'efficacité

Variable	Ratio pour les variables binaires	Coefficient de probabilité [IC 95 %]	Valeur p
Trevo™ sans pose concomitante d'un stent carotidien	Trevo vs MM	1,88 [1,07, 3,29]	0,014 ¹
t-PA IV	Oui vs Non	1,45 [0,60, 3,52]	0,4134 ²
Score NIHSS	>14 ou ≤14	0,41 [0,24, 0,69]	0,0010 ²

¹Test t unilatéral.

²Test t bilatéral.

Distribution du score mRS à 90 jours*

Score mRS	Trevo sans pose concomitante d'un stent carotidien (N=96)	90 JOURS Mr Clean/témoin (N=249)
0	4,2 % (4/96)	0,4 % (1/249)
1	8,3 % (8/96)	5,2 % (13/249)
2	17,7 % (17/96)	13,7 % (34/249)
3	15,6 % (15/96)	16,5 % (41/249)
4	32,3 % (31/96)	31,3 % (78/249)
5	7,3 % (7/96)	10,4 % (26/249)
6	14,6 % (14/96)	22,5 % (56/249)
Score mRS [0, <3], tout recours à un traitement thrombolytique intra-artériel considéré comme un échec du traitement*	29,2 % (28/96)	19,3 % (48/249)

*1 sujet avec utilisation d'un traitement thrombolytique IA a été compté comme échec.

*Des sujets des deux groupes ont reçu un tPA en IV dans les 3 heures (81 sur 96 dans la cohorte extracteur Trevo et 224 sur 249 dans le groupe traitement médical).

L'analyse de l'objectif principal de sécurité a été définie comme la comparaison du taux de mortalité toutes causes confondues entre le groupe extracteur Trevo plus traitement médical et le groupe témoin avec traitement médical seul.

	Cohorte Trevo FDA % (x/n) (LIC, LSC) ¹	MM % (x/n) (LIC, LSC) ¹
Mortalité à 90 jours	13,33 (16/120) (7,82, 20,75)	22,89 (57/249) (17,82, 28,62)

¹Intervalles de confiance exacts bilatéraux de Clopper Pearson à 95 %.

Le premier critère d'évaluation secondaire de l'efficacité était le pourcentage de patients sans occlusion intracrânienne évalué par étude de consensus par trois évaluateurs au maximum après 24 heures. Le critère d'évaluation a été évalué par ATDM/ARM en utilisant l'échelle de lésion d'occlusion artérielle (AOL, Arterial Occlusive Lesion).

	Trevo sans pose concomitante d'un stent carotidien (%) (x/N) ¹ (LIC, LSC) ²	MM (%) (x/N) ¹ (LIC, LSC) ²
Sans occlusion (24 heures)	77,5 % (62/80) (66,8, 86,1)	33,51 (65/194) (26,90, 40,62)

¹Les sujets sans ATDM/ARM à 24 heures ont été exclus de cette analyse.

²Intervalles de confiance exacts bilatéraux de Clopper Pearson à 95 %.

Le deuxième critère d'évaluation secondaire de l'efficacité est le pourcentage de patients du groupe extracteur Trevo ayant obtenu une recanalisation (score TICI 2a ou mieux). Ce critère d'évaluation a été également évalué par étude de consensus par au moins trois évaluateurs.

	Trevo sans pose concomitante d'un stent carotidien % (x/N) (LIC, LSC) ¹
Réussite de la revascularisation (score TICI ≥ 2a)	81,3 % (78/96) (72,0, 88,5)

¹Intervalles de confiance exacts bilatéraux de Clopper Pearson à 95 %.

Le troisième critère d'évaluation de l'efficacité était défini comme la différence concernant les résultats neurologiques évalués par le score NIHSS à 24 heures et 5-7 jours après la randomisation entre le groupe avec extracteur Trevo plus traitement médical et le groupe témoin MM.

Score NIHSS	Trevo sans pose concomitante d'un stent carotidien Moyenne ± écart type (N) Médiane (min, max) (LIC, LSC) ²	MM Moyenne ± écart type (N) Médiane (min, max) (LIC, LSC) ²
Score NIHSS (24 heures)	14,23 ± 9,23 (96) 14,00 (1, 42) (12,36, 16,10)	16,19 ± 7,77 (240) 16 (0, 42) (15,20, 17,18)
Score NIHSS (5-7 jours) ¹	13,02 ± 12,16 (94) 12,00 (0, 42) (10,53, 15,51)	15,76 ± 11,49 (237) 15 (0, 42) (14,29, 17,23)

¹Les sujets sans score NIHSS ont été exclus de cette analyse. Un score NIHSS de 42 a été attribué aux sujets décédés avant la sortie de l'hôpital.

²Limites de confiance bilatérales à 95 % par approximation normale.

Le tableau qui suit résume tous les événements indésirables jusqu'à 90 jours après la randomisation, pour la cohorte extracteur Trevo de sujets, selon la catégorisation de l'étude MR CLEAN. Pour toutes les analyses de sécurité, les sujets exposés à l'extracteur Trevo avec ou sans pose d'un stent carotidien sont inclus.

Classe dans l'étude MR CLEAN	Cohorte Trevo FDA 120 sujets avec 189 événements % (x/N) (LIC, LSC) ¹ Nombre d'événements	MM 249 sujets avec 331 événements % (x/N) (LIC, LSC) ¹ Nombre d'événements
AVC ischémique	2,5 % (3/120) [0,5 %, 7,1 %] 3	0,8 % (2/249) [0,1 %, 2,9 %] 2
Hémorragie intracrânienne symptomatique	7,5 % (9/120) [3,5 %, 13,8 %] 9	6,8 % (17/249) [4,0 %, 10,7 %] 17
Hémorragie extracrânienne	2,5 % (3/120) [0,5 %, 7,1 %] 3	4,4 % (11/249) [2,2 %, 7,8 %] 11
Ischémie cardiaque	0	2,0 % (5/249) [0,7 %, 4,6 %] 5
Réaction allergique	1,7% (2/120) [0,2 %, 5,9 %] 2	0,4 % (1/249) [0,0 %, 2,2 %] 1
Pneumonie	18,3 % (22/120) [11,9 %, 26,4 %] 24	19,3 % (48/249) [14,6 %, 24,7 %] 52
Autre infection	23,3 % (28/120) [16,1 %, 31,9 %] 34	13,7 % (34/249) [9,6 %, 18,6 %] 41
Autre complication	47,5 % (57/120) [38,3 %, 56,8 %] 89	38,6 % (96/249) [32,5 %, 44,9 %] 154
Progression de l'AVC	20,8 % (25/120) [14,0 %, 29,2 %] 25	18,9 % (47/249) [14,2 %, 24,3 %] 48

¹Intervalles de confiance exacts bilatéraux de Clopper Pearson à 95 %

Le tableau qui suit résume tous les événements indésirables de l'étude MR CLEAN jusqu'à 90 jours après la randomisation, pour la cohorte FDA, selon le codage MedDRA.

Événements indésirables de l'étude MR CLEAN, codage MedDRA v18.0 pour la cohorte FDA, fréquence supérieure à 1 %

Terme MedDRA privilégié	Cohorte Trevo™ FDA (N=120) Patients avec événement (%)	Contrôle (N = 249) Patients avec événement (%)
AVC en progression	19 (15,8 %)	41 (16,5 %)
Hémorragie intracrânienne	13 (10,8 %)	20 (8,0 %)
Infection des voies urinaires	11 (9,2 %)	17 (6,8 %)
Fibrillation auriculaire	10 (8,3 %)	10 (4,0 %)
Pyrexie	6 (5,0 %)	6 (2,4 %)
Décompensation neurologique	6 (5,0 %)	6 (2,4 %)
Pneumonie par aspiration	5 (4,2 %)	8 (3,2 %)
Délire	4 (3,3 %)	6 (2,4 %)
Grefte osseuse	4 (3,3 %)	1 (0,4 %)
Insuffisance cardiaque	3 (2,5 %)	7 (2,8 %)
Diarrhée	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Urosepsis	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Chute	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Céphalée	3 (2,5 %)	1 (0,4 %)
AVC ischémique	3 (2,5 %)	1 (0,4 %)
Arrêt cardiaque	2 (1,7 %)	0
Hypersensibilité	2 (1,7 %)	1 (0,4 %)
Infection à Clostridium difficile	2 (1,7 %)	0
Goutte	2 (1,7 %)	3 (1,2 %)
Dissection de l'artère carotide	2 (1,7 %)	0
Épilepsie	2 (1,7 %)	3 (1,2 %)
Dépression	2 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Rétention urinaire	2 (1,7 %)	2 (0,8 %)
Embolie pulmonaire	2 (1,7 %)	6 (2,4 %)
Hématome	2 (1,7 %)	2 (0,8 %)
Anémie	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Bradycardie	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Convulsions	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Insuffisance respiratoire	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Insertion d'une sonde gastrointestinale	1 (0,8 %)	5 (2,0 %)
Hypotension	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Phlébite	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Vasospasme	1 (0,8 %)	0
Arythmie cardiaque	0	3 (1,2 %)
Ischémie myocardique	0	3 (1,2 %)
Insuffisance rénale	0	3 (1,2 %)
Thrombose veineuse profonde	0	3 (1,2 %)

Étude pour soutenir l'indication TREVO 2

L'essai clinique TREVO 2 (Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke) (revascularisation par thrombectomie d'occlusions de gros vaisseaux en cas d'AVC ischémique aigu) a permis d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'extracteur Trevo et de les comparer à celles de l'extracteur Merci™. Cent soixante dix huit (178) patients ont été inscrits et randomisés dans un groupe de traitement soit avec l'extracteur Trevo (N = 88) soit avec l'extracteur Merci (N = 90). Critères d'inclusion principaux : patients avec occlusion d'un gros vaisseau n'ayant pas répondu ou n'étant pas admissibles pour un traitement par activateur tissulaire du plasminogène en intraveineuse (t-PA IV) et ayant pu être traités dans les 8 heures suivant l'apparition des symptômes ; patients de 18 à 85 ans ; 8 ≤ score NIHSS ≤ 29 ; et confirmation à l'angiographie d'une occlusion persistante d'un gros vaisseau dans l'artère carotide interne, l'artère cérébrale moyenne (segments M1 et/ou M2), l'artère basilaire et/ou l'artère vertébrale. Critères d'exclusion principaux : sténose d'un vaisseau proximal nécessitant un traitement ou empêchant l'accès au thrombus avec le dispositif à l'étude affecté.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la revascularisation avec score TIC1 d'au moins 2 après utilisation du dispositif affecté, mesurée dans un laboratoire central. Les sujets avec score TIC1 initial de 2a d'après le laboratoire central et les sujets chez lesquels aucune tentative d'utilisation du dispositif n'a été réalisée ont été exclus des analyses présentées dans le tableau ci-dessous.

Le critère d'évaluation principal de la sécurité était l'incidence des événements indésirables graves (EIG) liés à l'intervention dans les 24 heures suivant l'intervention, à savoir : perforation vasculaire ou dissection artérielle intramurale, HI symptomatique, embolisation impliquant un territoire précédemment épargné, complications au point d'accès nécessitant une réparation chirurgicale ou une transfusion sanguine, mortalité dans les 24 heures, défaillance du dispositif (rupture in vivo), ou toute autre complication dont le Comité des événements cliniques (CEC) estime qu'elle est liée à l'intervention.

Critères d'évaluation de l'étude TREVO 2 (patients avec un score TIC1 initial de 0 ou 1, tentative d'utilisation du dispositif à l'étude)

Critère d'évaluation	Trevo N = 79 pts	Merci N = 81 pts	Différence [IC 95 %] ^a	Valeur p
Critère d'évaluation principal de l'efficacité				
Réussite de la revascularisation après mise en place du dispositif (score TIC1 ≥ 2a) <i>Tout recours à un traitement d'appoint était considéré comme un échec du traitement</i>	79,7 % (63/79)	49,4 % (40/81)	30,4 %	<0,0001 ^c
[Intervalle de conf. à 95 %] ^a	[69,2 %, 88,0 %]	[38,1 %, 60,7 %]	[15,0 %, 44,1 %]	<0,0001 ^d
Réussite de la revascularisation après pose du dispositif (score TIC1 ≥ 2a) <i>Tout recours à un traitement thrombolytique intra-artériel était considéré comme un échec du traitement</i>	87,3 % (69/79)	58,0 % (47/81)	29,3 %	<0,0001 ^c
[Intervalle de conf. à 95 %] ^a	[78,0 %, 93,8 %]	[46,5 %, 68,9 %]	[15,0 %, 42,4 %]	<0,0001 ^d
Critère d'évaluation principal de l'innocuité				
Événements composites	13,9 % (11/79)	23,5 % (19/81)	-9,5 % [-22,1 %, 2,8 %]	0,1567 ^e
[Intervalle de conf. à 95 %] ^a	[7,2 %, 23,6 %]	[14,8 %, 34,2 %]		
Perforation vasculaire	0,0 % (0/79)	9,9 % (8/81)	-9,9 % [-18,5 %, -3,9 %]	
Dissection artérielle intramurale	0,0 % (0/79)	1,2 % (1/81)	-1,2 % [-6,7 %, 3,5 %]	
Hémorragie intracrânienne symptomatique	5,1 % (4/79)	9,9 % (8/81)	-4,8 % [-14,1 %, 3,8 %]	
Embolisation dans un territoire précédemment épargné	7,6 % (6/79)	4,9 % (4/81)	2,7 % [-5,6 %, 11,4 %]	
Complication associée au site d'accès nécessitant une réparation chirurgicale ou une transfusion sanguine	1,3 % (1/79)	0,0 % (0/81)	1,3 % [-3,3 %, 6,9 %]	
Mortalité dans les 24 heures	1,3 % (1/79)	0,0 % (0/81)	1,3 % [-3,3 %, 6,9 %]	
Défaillance du dispositif in vivo	0,0 % (0/79)	0,0 % (0/81)	0,0 % [-4,6 %, 4,6 %]	
Autre EIG associé à l'acte chirurgical	0,0 % (0/79)	0,0 % (0/81)	0,0 % [-4,6 %, 4,6 %]	
Score mRS 0-2 à 90 jours	38,2 % (29/76)	17,9 % (14/78)	20,2 % [6,4 %, 34,1 %]	0,0068 ^e

a : intervalles de confiance exacts de Clopper Pearson sur les proportions individuelles ; b : intervalles de confiance exacts sur les différences de proportions, calculés avec StatXact Version 8 ; c : hypothèse de non-infériorité utilisant la méthode de Blackwelder avec marge de non-infériorité de 10 % ; d : test exact de supériorité de Fisher unilatéral ; e : test exact de Fisher bilatéral.

GARANTIE

Stryker Neurovascular garantit que cet instrument a été conçu et fabriqué avec un soin raisonnable. **Cette garantie remplace et exclut toute autre garantie non expressément formulée dans le présent document, qu'elle soit explicite ou implicite en vertu de la loi ou de toute autre manière, y compris notamment toute garantie implicite de qualité marchande ou d'adaptation à un usage particulier.** La manipulation, le stockage, le nettoyage et la stérilisation de cet instrument ainsi que les facteurs relatifs au patient, au diagnostic, au traitement, aux procédures chirurgicales et autres domaines hors du contrôle de Stryker Neurovascular, affectent directement l'instrument et les résultats obtenus par son utilisation. Les obligations de Stryker Neurovascular selon les termes de cette garantie sont limitées à la réparation ou au remplacement de cet instrument. Stryker Neurovascular ne sera en aucun cas responsable des pertes, dommages ou frais accessoires ou indirects découlant de l'utilisation de cet instrument. Stryker Neurovascular n'assume, ni n'autorise aucune tierce personne à assumer en son nom, aucune autre responsabilité ou obligation supplémentaire liée à cet instrument. **Stryker Neurovascular ne peut être tenu responsable en cas de réutilisation, de retraitement ou de restérilisation des instruments et n'assume aucune garantie, explicite ou implicite, y compris notamment toute garantie de qualité marchande ou d'adaptation à un usage particulier concernant ces instruments.**

Trevo NXT™ ProVue Entferner

ONLY

Vorsicht: Laut Bundesgesetz der USA darf diese Vorrichtung ausschließlich an einen Arzt oder auf dessen Anordnung verkauft werden.

WARNHINWEIS

Der Inhalt wurde mit Ethylenoxid (EO) STERILISIERT. Bei beschädigtem sterilen Verpackungssiegel nicht verwenden. Im Falle von Beschädigungen Kontakt mit einem Vertreter von Stryker Neurovascular aufnehmen. Für den einmaligen Gebrauch. Nicht wiederverwenden, wiederaufbereiten oder resterilisieren. Die Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation kann eine Beeinträchtigung der strukturellen Unversehrtheit der Vorrichtung und/oder ein Versagen der Vorrichtung zur Folge haben, was wiederum zu Erkrankungen, Verletzungen oder zum Tod des Patienten führen kann. Eine Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation der Vorrichtung erhöht ebenfalls das Kontaminationsrisiko bzw. das Risiko einer Infektion des Patienten oder einer Kreuzinfektion. Hierzu gehört u. a. die Übertragung von Infektionskrankheiten von Patient zu Patient. Eine Kontamination der Vorrichtung kann zu Verletzungen, Erkrankungen oder zum Tod des Patienten führen.

Nach dem Gebrauch das Produkt und die Verpackung gemäß den Bestimmungen des Krankenhauses, administrativen und/oder örtlichen Regelungen entsorgen.

BESCHREIBUNG DER VORRICHTUNG

Die Rückholvorrichtung besteht aus einem flexiblen, sich verjüngenden Kerndraht mit einem geformten Abschnitt am distalen Ende. Platinmarkierungen am distalen Ende ermöglichen die Visualisierung bei einer Röntgendurchleuchtung. Darüber hinaus ist der geformte Abschnitt auch strahlenundurchlässig. Die Abmessungen der Rückholvorrichtung sind auf dem Produktetikett angegeben. Das Zufuhrkabel der Rückholvorrichtung hat eine wasserabweisende Beschichtung an den distalen 101 cm, um während der Verwendung Reibung zu vermeiden. Die Rückholvorrichtung hat eine Schaftmarkierung, mit der der Abstand von der Spitze der Rückholvorrichtung bis zur Spitze des Mikrokatheters angezeigt werden kann. Eine Drehvorrichtung wird mit der Rückholvorrichtung geliefert, um eine Manipulation und Entnahme zu erleichtern. Die Rückholvorrichtung wird in einem Einführungsinstrument vorgeladen geliefert, um die Rückholvorrichtung in einen Mikrokatheter einzuführen.

Informationen für den Anwender

Die Trevo NXT ProVue Entferner sollte ausschließlich von Ärzten verwendet werden, die in interventionellen endovaskulären Verfahren geschult sind.

Inhalt

Eine (1) Trevo NXT ProVue Entferner

Eine (1) Drehvorrichtung

Ein (1) Einführungsinstrument

Kompatibilität

Größe der Rückholvorrichtung	Trevo Pro14 Innendurchmesser des Mikrokatheters 0,017 inches (0,43 mm)	Trevo Trak 21 Innendurchmesser des Mikrokatheters 0,021 inches (0,53 mm)	Trevo™ Pro18 Innendurchmesser des Mikrokatheters 0,021 inches (0,53 mm)	Excelsior® XT-27® Innendurchmesser des Mikrokatheters (REF XT275081) 0,027 inches (0,69mm)	Empfohlener Mindest- Gefäßinnendurchmesser (mm)
Trevo NXT 3x32	✓	✓	✓	✓	1,4
Trevo NXT 4x28		✓	✓	✓	
Trevo NXT 4x41		✓	✓	✓	
Trevo NXT 6x37		✓	✓	✓	2,5

Die Kompatibilität der Rückholvorrichtung mit anderen Mikrokathetern ist noch nicht belegt. Die Leistungsmerkmale der Rückholvorrichtung können durch Verwendung eines anderen Mikrokatheters beeinträchtigt werden.

Ballon-Führungskatheter und Absaugkatheter (handelsübliche Absaugkatheter mit einem Mindestinnendurchmesser von 0,058 inches (1,47 mm)) werden für die Verwendung während der Entfernung von Blutgerinnseln empfohlen.

VERWENDUNGSZWECK/INDIKATIONEN

- Die Trevo Entferner ist für die Wiederherstellung des neurovaskulären Blutflusses indiziert, indem im Rahmen der Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls Thromben entfernt werden, um die Beeinträchtigung von Patienten mit persistenter, proximal anteriorer Zirkulation, Okklusion eines großen Gefäßes und kleineren Infarkt kernregionen, die zuerst intravenös einen Gewebeplasminogenaktivator (IV t-PA) erhalten haben, zu reduzieren. Die endovaskuläre Therapie mit der Vorrichtung sollte spätestens 6 Stunden nach Auftreten der Symptome erfolgen.
- Die Trevo Entferner ist für die Wiederherstellung des neurovaskulären Blutflusses vorgesehen, indem bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall innerhalb von 8 Stunden nach Auftreten der Symptome Thromben entfernt werden. Patienten, die sich nicht für den intravenösen Gewebeplasminogenaktivator (IV t-PA) eignen oder bei denen die IV t-PA Therapie nicht wirksam ist, sind geeignete Kandidaten für die Behandlung.
- Die Trevo Entferner ist für die Wiederherstellung des neurovaskulären Blutflusses angezeigt, indem im Rahmen der Behandlung eines akut ischämischen Schlaganfalls Blutgerinnsel entfernt werden, um die Beeinträchtigung von Patienten mit persistenter, proximal anteriorer Zirkulation, Okklusion eines großen Gefäßes wie der A. carotis interna (ACI) oder der M1-Segmente der A. cerebri media (ACM) mit kleineren Infarkt kernregionen (0–50 ml der Altersgruppe < 80 Jahre, 0–20 ml der Altersgruppe ≥ 80 Jahre) zu reduzieren. Die endovaskuläre Therapie mit der Vorrichtung sollte innerhalb von 6–24 Stunden, nachdem es Patienten zuletzt gut ging, erfolgen, die sich nicht für den intravenösen Gewebeplasminogenaktivator (IV t-PA) eignen oder bei denen die IV t-PA Therapie nicht wirksam ist.

KONTRAINDIKATIONEN

Keine bekannt.

WARNHINWEISE

SPEZIELLE WARNHINWEISE FÜR INDIKATION 1

- Die Sicherheit und Wirksamkeit der Trevo Entferner bei der Reduzierung von Beeinträchtigungen bei Patienten mit großen Infarkt kernregionen (d. h. ASPECTS ≤ 7) ist nicht belegt. Bei diesen Patienten besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko, z. B. für eine intrazerebrale Blutung.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit der Trevo Entferner bei der Reduzierung von Beeinträchtigungen bei Patienten mit Okklusionen in der posterioren Zirkulation (z. B. A. basilaris oder A. vertebralis) oder mit distalen Okklusionen in der anterioren Zirkulation sind weder belegt noch wurden sie untersucht.

SPEZIELLE WARNHINWEISE FÜR INDIKATION 2

- Um das Risiko von Gefäßschäden zu reduzieren, muss die Rückholvorrichtung an der gewünschten Freisetzungsstelle unbedingt dem Gefäßdurchmesser entsprechen.

SPEZIELLE WARNHINWEISE FÜR INDIKATION 3

- Die Sicherheit und Wirksamkeit der Trevo Entferner bei der Reduzierung von Beeinträchtigungen bei Patienten mit großen Infarkt kernregionen (d. h. ASPECTS ≤ 7) ist nicht belegt. Bei diesen Patienten besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko, z. B. für eine intrazerebrale Blutung.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit der Trevo Entferner bei der Reduzierung von Beeinträchtigungen bei Patienten mit Okklusionen in der posterioren Zirkulation (z. B. A. basilaris oder A. vertebralis) oder mit distalen Okklusionen in der anterioren Zirkulation sind weder belegt noch wurden sie untersucht.
- Anwender sollten ihre Analysemethoden mittels Bildgebungssoftware prüfen, um stichhaltige und einheitliche Ergebnisse für die Bewertung der Größe der Kerninfarktregion zu gewährleisten.

ALLGEMEINE WARNHINWEISE FÜR ALLE INDIKATIONEN

- Die Verabreichung von IV t-PA sollte innerhalb des aktuell genehmigten Zeitfensters liegen.
- Um das Risiko von Gefäßschäden zu reduzieren, sind folgende Empfehlungen zu befolgen:
 - Nicht mehr als sechs (6) Rückholversuche im selben Gefäß mit Rückholvorrichtungen durchführen.
 - Beim Entfernen oder Austauschen des Mikrokatheters die Position der Rückholvorrichtung im Gefäß beibehalten.
- Um das Risiko eines Knicks/Bruchs zu reduzieren, sind folgende Empfehlungen zu befolgen:
 - Sofort nach dem Entfernen der Rückhaltevorrichtung die Spitzenmarkierung des Mikrokatheters oder Absaugkatheters über den proximalen Abschnitt der Rückhaltevorrichtung positionieren. Die Position während der Manipulation und Entnahme beibehalten.
 - Die Rückholvorrichtung nicht drehen oder verdrehen.
 - Beim Vorschieben der Rückholvorrichtung durch Arterien mit Stents ist Vorsicht geboten.
- Die Rückholvorrichtung ist ein empfindliches Instrument, das sorgfältig behandelt werden muss. Die Vorrichtung vor dem Gebrauch und nach Möglichkeit auch während des Eingriffs gründlich auf Beschädigungen untersuchen. Keine Vorrichtungen verwenden, die beschädigt sind. Schäden können die Funktionsfähigkeit der Vorrichtung einschränken und Komplikationen verursachen.

- Die Rückholvorrichtung nicht gegen Widerstand oder signifikante Gefäßspasmen vorschieben oder zurückziehen. Bewegen oder Drehen der Vorrichtung gegen Widerstand oder einen signifikanten Gefäßspasmus kann zu einer Beschädigung des Gefäßes oder der Vorrichtung führen. Die Ursache des Widerstands mittels Durchleuchtung untersuchen und bei Bedarf die Vorrichtung zum Zurückziehen wieder im Einführungsinstrument positionieren.
- Wenn ein Zurückziehen der Rückholvorrichtung aus dem Gefäß schwierig ist, die Vorrichtung nicht drehen. Den Mikrokatheter oder Saugkatheter über die Rückholvorrichtung schieben und die Vorrichtungen als Einheit entfernen. Wenn ein ungewöhnlicher Widerstand festgestellt wird, während die Rückholvorrichtung in den Mikrokatheter zurückgezogen wird, sollte erwogen werden, einen Saugkatheter mit einem größeren Durchmesser zu verwenden. Die Rückholvorrichtung und den Katheter mit dem größeren Durchmesser vorsichtig als Einheit herausziehen.
- Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen gemäß den Standardrichtlinien der Einrichtung verabreichen.
- Keine geöffneten oder beschädigten Verpackungen verwenden.
- Die Rückholvorrichtung keinen organischen Lösungsmitteln aussetzen.

VORSICHTSMASSNAHMEN

- Kühl, trocken und vor Licht geschützt aufbewahren.
- Bis zum Verfallsdatum aufbrauchen.
- Temperaturen von über 54 °C (130 °F) können die Vorrichtung und das Zubehör beschädigen. Nicht autoklavieren.
- Die Rückholvorrichtung mit Röntgendurchleuchtung und angemessenen Antikoagulanzen verwenden.
- Um die Entstehung von Blutgerinnseln und Kontrastmittelkristallen zu vermeiden, konstant eine geeignete Spüllösung durch alle Katheterlumen infundieren.
- Anwender sollten alle notwendigen Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um die Röntgenstrahlung für Patienten und sich selbst zu beschränken, indem sie für eine ausreichende Abschirmung sorgen, die Durchleuchtungszeiten reduzieren und nach Möglichkeit die technischen Röntgenfaktoren modifizieren.

UNERWÜNSCHTE ERGEBNISSE

Verfahren, die das perkutane Einführen von Kathetern erfordern, dürfen nur von Ärzten durchgeführt werden, die mit den möglichen Komplikationen, welche während oder nach dem Eingriff eintreten können, vertraut sind. Zu den möglichen Komplikationen gehören u. a.:

- Luftembolie
- Hämatom oder Blutungen an der Punktionsstelle
- Infektionen
- Distale Embolisierung
- Schmerzen/Kopfschmerzen
- Gefäßspasmus
- Thrombose
- Dissektion
- Perforation
- Embolie
- Akute Okklusion
- Ischämie
- Intrakranielle Blutungen
- Bildung von Pseudoaneurysmen
- Neurologische Störungen, einschließlich Schlaganfall
- Tod

Die Nutzung der Vorrichtung erfordert eine Durchleuchtung, die aufgrund der damit verbundenen Röntgenstrahlung eine potenzielle Gefahr für Ärzte und Patienten darstellt. Zu den möglichen Risiken gehören u. a.:

- Alopezie
- Verbrennungen, die von Hautrötungen bis hin zu Geschwüren reichen können
- Katarakte
- Verzögerte Neoplasie

Meldung unerwünschter Ereignisse

Bitte umgehend einen Vertreter von Stryker Neurovascular benachrichtigen, wenn die Vorrichtung nicht ordnungsgemäß funktioniert oder wenn Komplikationen oder Verletzungen beim Patienten auftreten oder vermutet werden. Verdächtige Vorrichtungen, die zugehörigen Komponenten und deren Verpackung unbedingt für die Rücksendung an Stryker Neurovascular aufbewahren.

LIEFERFORM

Produkte von Stryker Neurovascular sind steril und nicht pyrogen, solange die Verpackung, die die Sterilität bewahren soll, nicht geöffnet wird und der Beutel mit dem Hauptprodukt ungeöffnet und unbeschädigt ist.

Bei geöffneter oder beschädigter Verpackung nicht verwenden.

Bei unvollständigem oder unleserlichem Etikett nicht verwenden.

Handhabung und Lagerung

Kühl, trocken und vor Lichteinfall geschützt aufbewahren.

BEDIENUNGSANLEITUNG

Empfohlene Vorbereitung

1. Verpackungshülle der Rückholvorrichtung mit Kochsalzlösung spülen. Mindestens weitere 2 Minuten hydratisieren, bevor die Rückholvorrichtung aus der Transporthülle entnommen wird. Rückholvorrichtung feucht halten.
2. Ballon-Führungskatheter oder Führungskatheter vorbereiten und wie in der Gebrauchsanweisung des Führungskatheters beschrieben in die A. carotis interna, A. carotis communis oder A. subclavia einführen.
3. Das hämostatische Drehventil mit dem Anschluss des Mikrokatheters verbinden.
4. Den Mikrokatheter mit konventionellen Katheterisierungsmethoden und einem neurovaskulären Standardführungsdraht im Zielgefäß platzieren. Die Spitze des Mikrokatheters distal zum Blutgerinnsel positionieren, sofern es die Anatomie zulässt.
5. Den Führungsdraht aus dem Mikrokatheter entfernen. Kontrastmittel durch den Mikrokatheter injizieren, um das Gefäß im distalen Bereich zu visualisieren. Den Mikrokatheter spülen.
6. Das Einführungsinstrument entfernen und die vorgeladene Rückholvorrichtung als Einheit aus der Verpackungshülle nehmen. Die Rückholvorrichtung nicht über die Spitze des Einführungsinstruments hinausragen lassen oder weiter in das Einführungsinstrument zurückziehen.
7. Wichtig: Das Einführungsinstrument zur Hälfte in das hämostatische Drehventil vorschieben und mit einer Spritze oder Infusionsleitung spülen, bis die Kochsalzlösung am proximalen Ende aus dem Einführungsinstrument austritt. Wird das Einführungsinstrument nicht ordnungsgemäß gespült, kann das Vorschieben der Rückholvorrichtung durch das Einführungsinstrument erschwert werden.
8. Das Einführungsinstrument in den Anschluss des Mikrokatheters einsetzen und das hämostatische Drehventil fest schließen, um das Einführungsinstrument zu fixieren.
9. Die Rückholvorrichtung vorschieben, bis sie zur Hälfte in den Mikrokatheter eingeführt ist. Das Einführungsinstrument entfernen.

Empfohlene Vorgehensweise beim Zurückholen

1. Die Rückholvorrichtung weiter in den Mikrokatheter schieben. Sobald die Fluoroskopiemarkers am proximalen Rückholvorrichtungsdraht den Mikrokatheteranschluss oder das proximale Ende des hämostatischen Drehventils erreichen, die Rückholvorrichtung unter fluoroskopischer Führung einschieben.
2. Die Rückholvorrichtung vorschieben, bis die distalen Spitzen von Rückholvorrichtung und Mikrokatheter miteinander ausgerichtet sind.
3. Den Mikrokatheter zurückziehen, während die Rückholvorrichtung vorsichtig vorgeschoben und mit dem geformten Abschnitt im Gerinnsel platziert wird. Die Spitzenmarkierung des Mikrokatheters über dem proximalen Abschnitt der Rückholvorrichtung positionieren.
4. Bei Verwendung eines Absaugkatheters den Absaugkatheter gerade proximal zur Mikrokatheterspitze positionieren und dann den Mikrokatheter entfernen.

WARNHINWEIS: Um das Risiko eines Abknickens/Bruchs zu vermeiden, die Position des Spitzenmarkers des Mikrokatheters oder des Absaugkatheters über dem proximalen Abschnitt der Rückholvorrichtung während der Manipulation und Entnahme der Rückholvorrichtung beibehalten.

5. Nach dem Freisetzen der Rückholvorrichtung die Strebenausdehnung visualisieren und dem Gerinnsel ausreichend Zeit lassen (ca. 5 Minuten), um sich in die Rückholvorrichtung zu integrieren.
6. Bei einem Ballon-Führungskatheter den Ballon wie in der Gebrauchsanweisung des Ballon-Führungskatheters beschrieben aufdehnen, um das Gefäß zu verschließen.
7. Bei Verwendung eines Absaugkatheters den Spitzenmarker des Absaugkatheters über dem proximalen Abschnitt der Rückholvorrichtung positionieren, während mittels einer 60-ml-Spritze oder einer Absaugpumpe aspiriert wird.
8. Die Drehvorrichtung am Rückholvorrichtungsdraht am hämostatischen Drehventil des Mikrokatheters oder des Absaugkatheters positionieren und verriegeln.
9. Weiterhin durch den Absaugkatheter absaugen, während die Rückholvorrichtung und der Absaugkatheter als Einheit entnommen werden.
10. Langsam die Rückholvorrichtung mit dem Mikrokatheter oder dem Absaugkatheter als Einheit zur Ballon-Führungskatheterspitze entfernen, während über den Ballon-Führungskatheter mittels 60-ml-Spritze aspiriert wird.

Hinweis: Absaugung über den Ballon-Führungskatheter mit einer Absaugpumpe wird nicht empfohlen.

11. Weiterhin intensiv absaugen, bis die Rückholvorrichtung mit dem Mikrokatheter oder Absaugkatheter bis zum Führungskatheteranschluss zurückgezogen ist.

Hinweis: Falls die Entnahme in den Ballon-Führungskatheter oder Führungskatheter schwierig ist, den Ballon-Führungskatheter entleeren und gleichzeitig alle Vorrichtungen als Einheit durch das Einführungsinstrument entnehmen. Die Schleuse bei Bedarf entfernen.

12. Den Ballon-Führungskatheter und das hämostatische Drehventil des Führungskatheters trennen und die Rückholvorrichtung mit dem Mikrokatheter oder Absaugkatheter vollständig als Einheit aus dem Führungskatheter entfernen.
13. Eine 60-ml-Spritze am Anschluss des Ballon-Führungskatheters anbringen und aspirieren.
14. Den Ballon des Ballon-Führungskatheters entleeren.
15. Die Vorrichtung mit Kochsalzlösung reinigen. Die Rückholvorrichtung auf Beschädigungen untersuchen. Die Rückholvorrichtung nicht erneut verwenden, wenn der Kerndraht, der geformte Bereich oder das Platingewebe beschädigt erscheinen. Wenn keine Beschädigung vorliegt, kann die Rückholvorrichtung für bis zu drei (3) Rückholversuche eingesetzt werden. Ein Rückholversuch besteht aus einem (1) Verschiebe- und kompletten Rückziehyklus.

KLINISCHE STUDIEN

Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit

DAWN™ Studie zur Unterstützung von Indikation 3

DAWN (DWI- und CTP-Bewertung mit klinischer Inkongruenz bei der Sichtung von den einer Neurointervention unterzogenen Aufwach- und spät auftretenden Schlaganfällen) war eine prospektive, randomisierte, multizentrische, kontrollierte, klinische Prüfung zur Bewertung der Hypothese, dass eine Thrombektomie mit der Trevo™ Entferner plus medizinischer Versorgung nach 90 Tagen zu besseren klinischen Ergebnissen im Vergleich zur medizinischen Versorgung allein führt, und zwar bei entsprechend ausgewählten Studienteilnehmern, die einen akuten ischämischen Schlaganfall erleiden, und wenn die Behandlung innerhalb von 6–24 Stunden, nachdem es ihnen zuletzt gut ging, begonnen wird. Es wurden insgesamt 206 Studienteilnehmer an 26 Prüfstellen aufgenommen: 107 Teilnehmer (51,9 %) wurden im Behandlungsarm und 99 Teilnehmer (48,1 %) im Kontrollarm randomisiert. Die mittleren UW-mRS-Werte nach 90 Tagen betrugen 5,5 im Behandlungsarm und 3,4 im Kontrollarm. Die bereinigte Kerninfarkt-Differenz der Gruppen im folgendgewichteten Grad der Beeinträchtigung betrug 2,0 (95 % Bayessches Glaubwürdigkeitsintervall, 1,1 bis 3,0, posteriore Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit > 0,9999). Die Behandlung mit der Trevo Entferner führte zu höheren Raten der funktionellen Unabhängigkeit (mRS 0–2) nach 90 Tagen, 48,6 % vs. 13,1 %; die bereinigte Kerninfarkt-Differenz der Gruppen betrug 32,8 % (95 % Glaubwürdigkeitsintervall, 21,1 % bis 44,1 %, posteriore Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit > 0,9999). Die Rate der symptomatischen, intrakraniellen Blutungen nach 24 Stunden war bei Patienten mit einer endovaskulären Therapie höher. Patienten und/oder ihre gesetzlich autorisierten Vertreter sollten während der Behandlungsentscheidungsphase auf dieses Risiko hingewiesen werden. Es besteht eine größere Ungewissheit in den Ergebnissen bei Teilnehmern im 18- bis 24-Stunden-Zeitraum ab dem Zeitpunkt, an dem es Ihnen zuletzt gut ging.

Haupteinschlusskriterien

Akuter ischämischer Schlaganfall mit bestätigter Okklusion der intrakraniellen ACI und/oder M1, der für IV t-PA fehlschlug oder kontraindiziert war, Behandlung innerhalb von 6–24 Stunden, nachdem es dem Patienten zuletzt gut ging, Baseline NIHSS ≥ 10, Einverständniserklärung erteilt und mindestens 18 Jahre alt. Bei Patienten, die jünger als 80 Jahre sind, muss ein Schlaganfall-Score von größer gleich 10 bei einem Kernvolumen von weniger als 51 ml zugeordnet werden. Bei Patienten, die mindestens 80 Jahre alt sind, muss der Schlaganfall-Score größer als 10 sein und das Volumen weniger als 21 ml betragen. Klinische Kerndifferenz, die als der Unterschied zwischen dem Baseline-Infarktolumen (oder Kern) auf dem CT- oder MRT-Bild und dem insgesamt gefährdeten Hirngewebe definiert wird. Das Infarktvolumen wurde mithilfe einer diffusionsgewichteten Magnetresonananzbildgebung (MRT) oder einem Perfusions-CT beurteilt und mit einem der kommerziell erhältlichen automatisierten Software-Pakete (RAPID, IschemaView) gemessen.

Hauptausschlusskriterien

Schnelle Verbesserung des neurologischen Status auf NIHSS < 10 oder Nachweis der Gefäßrekanalisierung vor der Randomisierung; arterieller Blutdruck > 185/110 mmHg; Labornachweis des Elektrolytungleichgewichts (d. h. Natrium < 130 mmol/l, Kalium < 3 mEq/l oder > 6 mEq/l); Labornachweis von Nierenversagen (d. h. Serumkreatinin > 3,0 mg/dl (264 µmol/l); Labornachweis von Koagulationsanomalien (d. h. Thrombozytenzahl < 50.000/µl, APTT > 3 Mal normal oder INR > 3,0, bei Gabe eines Faktor-Xa-Hemmers 24–48 Stunden zuvor muss PTT normal sein); Labornachweis von Blutungen (d. h. Hämoglobin < 7 mmol/l).

Der primäre Endpunkt war eine 90-Tage-Beeinträchtigung bewertet gemäß modifizierter Rankin-Skala (mRS). Das sekundäre Studienziel umfasst die Erbringung des Nachweises, dass eine endovaskuläre Reperfusion mit der Trevo Entferner 24 (–6/+24) Stunden nach der Randomisierung mit einer erheblichen Reduktion der medianen Infarktgröße im Vergleich zur Kontrollgruppe verbunden ist. Die sekundären Endpunkte beinhalten einen Anteil an Studienteilnehmern mit guten funktionellen Ergebnissen nach 90 Tagen (mRS von 0–2), einen Anteil an Teilnehmern mit einem NIHSS-Abfall um ≥ 10 Punkte seit der Baseline oder einem NIHSS-Score von 0 oder 1, einem Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollarm in der Mortalität für alle Ursachen,

einem Unterschied in der medianen endgültigen Infarktgröße nach 24 Stunden, einem Unterschied in den Revaskularisierungsraten nach 24 Stunden und einer Reperusionsrate auf TICI > 2b.

Die Sicherheitsergebnisse umfassen die Inzidenz der schlaganfallbedingten Mortalität nach 90 Tagen, die Inzidenz von SICH, neurologische Verschlechterung sowie eingriffs- und vorrichtungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

90-Tage-Score auf der modifizierten Rankin-Skala, ITT-Patientengruppe

Modifizierte Rankin-Skala (mRS)	Behandlungsarm N=107	Kontrollarm N=99
0 – Keine Symptome / UW = 10	9,3 % (10/107)	4,0 % (4/99)
1 – Keine signifikante Beeinträchtigung / UW = 9,1	22,4 % (24/107)	5,1 % (5/99)
2 – Leichte Beeinträchtigung / UW = 7,6	16,8 % (18/107)	4,0 % (4/99)
3 – Moderate Beeinträchtigung / UW = 6,5	13,1 % (14/107)	16,2 % (16/99)
4 – Mittelschwere Beeinträchtigung / UW = 3,3	13,1 % (14/107)	34,3 % (34/99)
5 – Schwere Beeinträchtigung / UW = 0	6,5 % (7/107)	18,2 % (18/99)
6 – Tot / UW = 0	18,7 % (20/107)	18,2 % (18/99)
90 Tage mRS [0–2]	48,6 % (52/107)	13,1 % (13/99)
90 Tage gewichtete mRS*		
Mittelwert ± SA (N)	5,5 ± 3,8 (107)	3,4 ± 3,1 (99)
Median (Q1, Q3)	6,5 (0,0; 9,1)	3,3 (0,0; 6,5)
Bereich (Minimum, Maximum)	(0,0; 10,0)	(0,0; 10,0)
[95 %-Konf.- Intervall]†	[4,8; 6,3]	[2,7; 4,0]
†Durch normale Approximation		
*mRS = (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6) wurde ein entsprechender numerischer Wert zugeordnet = (10; 9,1; 7,6; 6,5; 3,3; 0,0), der ihren klinischen Nutzen repräsentiert		

Weitere primäre Ergebnisse, ITT-Patientengruppe

Ergebnis	Intervention (N=107)	Kontrollarm (N=99)	Mittlere absolute Differenz (95 % KI)	Posteriorer mittlerer Nutzen, kernbereinigt (95 % Glaubwürdigkeitsintervall)*	Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit
Nutzengewichtetes mRS-Mittel (SA)	5,5 (3,8)	3,4 (3,1)	2,1 (1,2; 3,1)	2,0 (1,1; 3,0)	> 0,9999†
Funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0–2)	48,6 %	13,1 %	35,5 % (23,9 %, 47,0 %)	32,8 % (21,1 %, 44,1 %)	> 0,9999

*Geschätzt anhand des Bayesschen linearen Modells, bereinigt für Kerninfarkt

†Die Gesamtwahrscheinlichkeit des Nutzens einer Vorrichtung ist dann der Durchschnitt der Nutzenwahrscheinlichkeiten für die unterstellten Datensätze, gewichtet nach den Anrechnungswahrscheinlichkeiten dieser Datensätze. Diese Wahrscheinlichkeit beträgt 0,999986.

Der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war der NIHSS-Abfall von ≥ 10 Punkten zur Baseline bzw. ein NIHSS-Score von 0 oder 1.

Frühes neurologisches Ansprechen nach Tag 5–7/Entlassung

Ergebnis	Intervention N=107	Kontrollarm N=99	Mittlere absolute Differenz (95 % KI)	Risikoquote (95 % KI)	p-Wert
Frühes Ansprechen	47,7 %	19,2 %	28,5 % (16,2 %, 40,7 %)	2,5 (1,6; 3,9)	< 0,001

†Definiert als NIHSS-Abfall von ≥ 10 Punkten zur Baseline bzw. NIHSS-Score von 0 oder 1 nach Tag 5–7 oder Entlassung (je nachdem, was früher eintritt). Der p-Wert wurde nicht an die Vielfalt angepasst.

Der sekundäre Wirksamkeitsnachweis waren die Revaskularisierungsraten nach 24 Stunden, definiert als das Vorhandensein einer teilweisen oder vollständigen Rekanalisation.

Revaskularisierungsraten nach 24 Stunden

	Gesamt N=206	Behandlungsarm N=107	Kontrollarm N=99	Differenz [95 % KI]	p-Wert
Differenz bei den Revaskularisierungsraten 24 (-6/+24) Stunden nach der Randomisierung	58,7 % (121/206)	76,6 % (82/107)	39,4 % (39/99)	37,2 % [24,7 %, 49,8 %]	< 0,0001 ^a

Die Revaskularisierung nach 24 Stunden war als das Vorhandensein einer teilweisen oder vollständigen Rekanalisation definiert.

a. T-Test. Der p-Wert wurde nicht an die Vielfalt angepasst.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Inzidenz einer Schlaganfallbedingten Sterblichkeit nach 90 Tagen. Die sekundären Sicherheitsergebnisse für den Behandlungs- und den Kontrollarm sind die Inzidenz von SICH, gemäß ECASS-Definition, innerhalb von 24 (-6/+24) Stunden nach der Randomisierung (Zeitpunkt Null), und die Inzidenz der neurologischen Verschlechterung vom NIHSS-Score bei Baseline bis Tag 5-7/Entlassung (je nachdem, was zuerst eintritt) nach der Randomisierung. Neurologische Verschlechterung war als eine Erhöhung des NIHSS-Score von ≥ 4 Punkten vom Baseline-Score definiert.

Schlaganfallbedingte Mortalität nach 90 Tagen

	Gesamt N=206	Behandlungsarm N=107	Kontrollarm N=99	Differenz [95 % KI] ¹	p-Wert
Inzidenz der gesamten Schlaganfallbedingten Mortalität nach 90 Tagen	17,0 % (35/206)	15,9 % (17/107)	18,2 % (18/99)	-2,3 % [-12,6 %, 8,0 %]	0,7126 ^a

¹Durch normale Approximation

a. T-Test. Der p-Wert wurde nicht an die Vielfalt angepasst.

Das sekundäre Sicherheitsergebnis war die Inzidenz von SICH, gemäß ECASS-III-Definition, innerhalb von 24 (-6/+24) Stunden nach der Randomisierung (Zeitpunkt Null).

Inzidenz von SICH durch CEC-Adjudizierung

	Gesamt N=206	Behandlungsarm N=107	Kontrollarm N=99	Differenz [95 % KI] ¹	p-Wert
SICH 24 (-6/+24) Std. nach der Randomisierung	4,4 % (9/206)	5,6 % (6/107)	3,0 % (3/99)	2,6 % [-2,9 %, 8,1 %]	0,5011 ^a

¹Durch normale Approximation

a. Exakter Test nach Fisher. Der p-Wert wurde nicht an die Vielfalt angepasst.

Inzidenz der neurologischen Verschlechterung war als eine Erhöhung des NIHSS-Score um ≥ 4 Punkte ab der Baseline bis Tag 5-7/Entlassung nach der Randomisierung (Zeitpunkt Null) definiert.

Inzidenz der neurologischen Verschlechterung durch CEC-Adjudizierung

	Gesamt N=206	Behandlungsarm N=107	Kontrollarm N=99	Differenz [95 % KI] ¹	p-Wert
Inzidenz der neurologischen Verschlechterung zwischen Baseline und Tag 5 bis 7/Entlassung	19,9 % (41/206)	14,0 % (15/107)	26,3 % (26/99)	-12,2 % [-23,1 %, -1,4 %]	0,0358 ^a

¹Durch normale Approximation

a. T-Test. Der p-Wert wurde nicht an die Vielfalt angepasst.

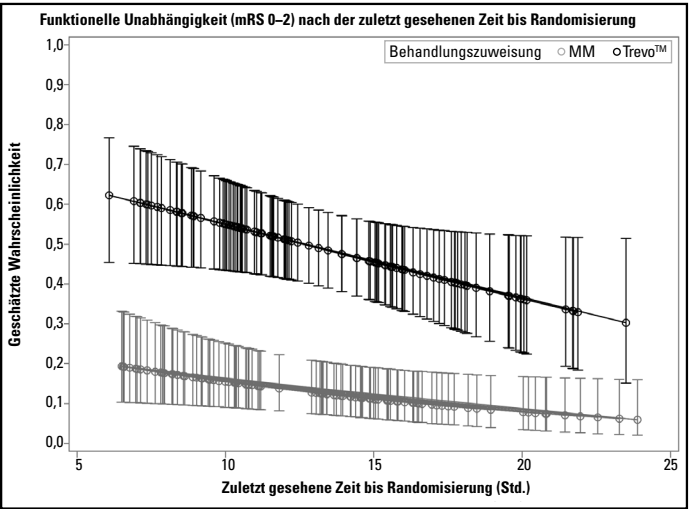
Funktionelle Unabhängigkeit (90 Tage mRS 0-2) Untergruppe nach Zeit

TLSW-Intervalle	Behandlungsarm	Kontrollarm	Differenz	p-Wert
6-9 Std.	50,0 % (9/18)	14,3 % (3/21)	35,7 % [8,2 %, 63,2 %]	0,0346 ^a
9-12 Std.	58,1 % (18/31)	25,0 % (6/24)	33,1 % [8,5 %, 57,6 %]	0,0273 ^a
6-12 Std. insgesamt	55,1 % (27/49)	20,0 % (9/45)	35,1 % [16,9 %, 53,3 %]	0,0006 ^a
12-15 Std.	37,5 % (6/16)	9,1 % (2/22)	28,4 % [1,8 %, 55,0 %]	0,0498 ^a
15-18 Std.	50,0 % (13/26)	5,3 % (1/19)	44,7 % [23,1 %, 66,4 %]	0,0025 ^a
18-21 Std.	36,4 % (4/11)	0,0 % (0/8)	36,4 % [7,9 %, 64,8 %]	0,1032 ^a
21-24 Std.	40,0 % (2/5)	20,0 % (1/5)	20,0 % [-35,4 %, 75,4 %]	1,0000 ^a
12-24 insgesamt*	43,1 % (25/58)	7,4 % (4/54)	35,7 % [21,2 %, 50,2 %]	< 0,0001 ^a

a. Exakter Test nach Fisher.

* Größere Ungewissheit in den Ergebnissen bei Teilnehmern im 18- bis 24-Stunden-Zeitraum nach dem Zeitpunkt, an dem es ihnen zuletzt gut ging.

Der p-Wert wurde nicht an die Vielfalt angepasst.



Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über alle schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei allen Teilnehmern im Kontrollarm und im Behandlungsarm gemäß den Systemorganklassen des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA).

MedDRA*Systemorganklasse	Behandlungsarm N=107						Kontrollarm N=99					
	SUEs	Studienteilnehmer mit SUEs	Nicht-SUEs	Teilnehmer mit Nicht-SUEs	UEs insgesamt	Teilnehmer mit UEs insgesamt	SUEs	Studienteilnehmer mit SUEs	Nicht-SUEs	Teilnehmer mit Nicht-SUEs	UEs insgesamt	Teilnehmer mit UEs insgesamt
Jedes unerwünschte Ereignis (UE)	65	41 (38,3 %)	476	102 (95,3 %)	541	103 (96,3 %)	83	47 (47,5 %)	473	91 (91,9 %)	556	91 (91,9 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0	11	10 (9,3 %)	11	10 (9,3 %)	1	1 (1,0 %)	8	8 (8,1 %)	9	8 (8,1 %)
Herzerkrankungen	8	7 (6,5 %)	37	29 (27,1 %)	45	33 (30,8 %)	6	5 (5,1 %)	29	24 (24,2 %)	35	28 (28,3 %)
Endokrine Erkrankungen	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	0	0	0	0
Augenerkrankungen	1	1 (0,9 %)	0	0	1	1 (0,9 %)	0	0	2	2 (2,0 %)	2	2 (2,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7	6 (5,6 %)	42	30 (28,0 %)	49	34 (31,8 %)	12	11 (11,1 %)	38	28 (28,3 %)	50	34 (34,3 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	22	18 (16,8 %)	22	18 (16,8 %)	0	0	17	15 (15,2 %)	17	15 (15,2 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0 %)	1	1 (1,0 %)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0 %)	1	1 (1,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6	6 (5,6 %)	46	34 (31,8 %)	52	38 (35,5 %)	7	7 (7,1 %)	54	41 (41,4 %)	61	43 (43,4 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2	2 (1,9 %)	8	7 (6,5 %)	10	9 (8,4 %)	2	2 (2,0 %)	8	6 (6,1 %)	10	7 (7,1 %)
Untersuchungen	0	0	5	5 (4,7 %)	5	5 (4,7 %)	0	0	10	10 (10,1 %)	10	10 (10,1 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	76	47 (43,9 %)	76	47 (43,9 %)	0	0	62	34 (34,3 %)	62	34 (34,3 %)
Erkrankung des Bewegungsapparates und Bindegewebes	0	0	11	10 (9,3 %)	11	10 (9,3 %)	2	2 (2,0 %)	22	15 (15,2 %)	24	16 (16,2 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	21	21 (19,6 %)	95	63 (58,9 %)	116	71 (66,4 %)	34	30 (30,3 %)	88	53 (53,5 %)	122	66 (66,7 %)
Psychiatrische Erkrankungen	1	1 (0,9 %)	26	24 (22,4 %)	27	24 (22,4 %)	2	2 (2,0 %)	30	27 (27,3 %)	32	28 (28,3 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	18	15 (14,0 %)	18	15 (14,0 %)	1	1 (1,0 %)	19	14 (14,1 %)	20	15 (15,2 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	0	0	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	0	0	2	2 (2,0 %)	2	2 (2,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	14	11 (10,3 %)	33	28 (26,2 %)	47	33 (30,8 %)	11	9 (9,1 %)	42	34 (34,3 %)	53	37 (37,4 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	0	3	3 (2,8 %)	3	3 (2,8 %)	0	0	10	7 (7,1 %)	10	7 (7,1 %)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1	1 (0,9 %)	1	1 (0,9 %)	2	2 (1,9 %)	1	1 (1,0 %)	2	2 (2,0 %)	3	3 (3,0 %)
Gefäßerkrankungen	4	3 (2,8 %)	39	33 (30,8 %)	43	34 (31,8 %)	4	4 (4,0 %)	28	21 (21,2 %)	32	23 (23,2 %)

*Es wurde MedDRA v17.0 verwendet.

MR CLEAN Studie zur Unterstützung von Indikation 1

MR CLEAN war eine große, prospektive, randomisierte, kontrollierte Open-Label-Multicenter-Studie, an der alle endovaskulären Krankenhauszentren in den Niederlanden teilnahmen. Eine intraarterielle Behandlung plus die übliche Versorgung (zu der die intravenöse Gabe von IV t-PA gehören könnte) wurde mit der gängigen Versorgung allein (Kontrollgruppe) verglichen, und zwar bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und einer proximalen intrakraniellen Arterienokklusion der anterioren Zirkulation, die anhand von Gefäßbildgebung bestätigt wurde. MR CLEAN randomisierte 500 Patienten (233 im Behandlungsarm („IAT“), 267 im Kontrollarm) in 16 medizinischen Zentren. Rückholbare Stents (einschließlich der Trevo™ Entferner-Produktfamilie) wurden bei 190 der 233 Patienten (81,5 %) des IAT-Arms verwendet, von denen 120/190 Teilnehmer primär eine intraarterielle Behandlung mit einer Trevo Entferner erhielten und 104/120 erhielten IV t-PA innerhalb von 3 Stunden nach Einsetzen der Symptome im Vergleich zur gesamten MR CLEAN Medical Management (MM) Kontrollgruppe, in der 224 von 249 Patienten mit IV t-PA gemäß dem FDA-Protokoll behandelt wurden. Von den 120 Studienteilnehmern, die primär eine intraarterielle Behandlung mit einer Trevo Entferner erhielten, hatten 24 gleichzeitig einen Carotis-Stent. Diese Teilnehmer wurden von der Wirksamkeitsübersicht unten ausgeschlossen, was zu einer primären Wirksamkeitsgruppe von 96 mit der Trevo Entferner behandelten Teilnehmern führte. Studienteilnehmer, die IA-Lytika oder andere mechanische Thrombektomie-Geräte nach der Trevo Entferner verwenden, wurden in den Wirksamkeitsübersichten unten als fehlgeschlagene Behandlungen gezählt.

Haupteinschlusskriterien für MR CLEAN

Akuter ischämischer Schlaganfall mit bestätigter Okklusion von ACI, M1, M2, A1 oder A2, Behandlung innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten der Symptome und einem NIHSS > 2, CT- oder MRT-Scan schließt eine intrakranielle Blutung aus; Einverständniserklärung erteilt; und mindestens 18 Jahre alt.

Haupteinschlusskriterien für Teilgruppe mit Trevo Entferner

Zusätzliche Haupteinschlusskriterien für die Analyse der Teilgruppe mit Trevo Entferner (FDA-Gruppe) von MR CLEAN: primäre Behandlung mit Trevo Entferner und IV t-PA-Behandlung innerhalb von 3 Stunden nach Auftreten der Symptome.

Hauptausschlusskriterien für MR CLEAN

Arterieller Blutdruck > 185/110 mmHg; Blutzucker < 2,7 oder > 22,2 mmol/l; intravenöse Behandlung mit Thrombolytika mit einer Dosis größer als 0,9 mg/kg Alteplase oder 90 mg; intravenöse Behandlung mit Thrombolytika trotz Kontraindikationen (d. h. größere Operation, gastrointestinale Blutung oder Blutung im Harntrakt innerhalb der letzten 2 Wochen oder arterielle Punktion an einer nicht komprimierbaren Stelle innerhalb der letzten 7 Tage; zerebraler Infarkt in der Verteilung der relevanten okkludierten Arterie innerhalb der letzten 6 Wochen; Labornachweis von Koagulationsanomalien (d. h. Thrombozytenzahl < 40 x 10⁹/l, APTT > 50 s oder INR > 3,0).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt lag im Nachweis, dass bei geeigneten Teilnehmern mit akutem ischämischem Schlaganfall eine Thrombektomie mittels Trevo Entferner plus MM nach 90 Tagen zu einer überlegenen funktionellen Unabhängigkeit (mRS < 3) führt im Vergleich zu MM allein. Auf Grundlage der Analyse führte die IAT Behandlung mit der Trevo Entferner zu einer höchst signifikanten Behandlungswirkung, wenn sie an Prüfszentren, IV t-PA Gebrauch und den Baseline-NIHSS angepasst wurde.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

Variable	Quotient für binäre Variablen	Odds Ratio (Quotenverhältnis) [95 % KI]	p-Wert
Trevo™ ohne gleichzeitigen Carotis-Stent	Trevo vs. MM	1,88 [1,07; 3,29]	0,014 ¹
IV t-PA	Ja vs. Nein	1,45 [0,60; 3,52]	0,4134 ²
NIHSS	> 14 oder ≤ 14	0,41 [0,24; 0,69]	0,0010 ²

¹Einseitiger T-Test.

²Zweiseitiger T-Test.

Verteilung der 90-Tage-mRS*

mRS	Trevo ohne gleichzeitigen Carotis-Stent (N=96)	90 TAGE Mr Clean/Kontrollarm (N=249)
0	4,2 % (4/96)	0,4 % (1/249)
1	8,3 % (8/96)	5,2 % (13/249)
2	17,7% (17/96)	13,7 % (34/249)
3	15,6 % (15/96)	16,5 % (41/249)
4	32,3 % (31/96)	31,3 % (78/249)
5	7,3 % (7/96)	10,4 % (26/249)
6	14,6 % (14/96)	22,5 % (56/249)
mRS [0, < 3] wobei jede IA-Lytika-Gabe als fehlgeschlagene Behandlung angesehen wird*	29,2 % (28/96)	19,3 % (48/249)

*1 Teilnehmer mit IA-Lytika-Gabe wurde als eine fehlgeschlagene Behandlung gezählt.

*Teilnehmer in beiden Armen erhielten IV tPA innerhalb von 3 Stunden (81 von 96 Teilnehmern in der Trevo-Rückholvorrichtungsgruppe und 224 von 249 Teilnehmern im Arm mit medizinischer Versorgung).

Die Analyse des primären Sicherheitsziels wurde als die Mortalitätsrate für alle Ursachen zwischen der Trevo Entferner plus medizinischer Versorgung im Vergleich zur Mortalitätsrate für alle Ursachen in der Kontrollgruppe mit ausschließlicher medizinischer Versorgung definiert.

	Trevo FDA-Gruppe % (x/n) (LCL, UCL) ¹	MM % (x/n) (LCL, UCL) ¹
Mortalität nach 90 Tagen	13,33 (16/120) (7,82; 20,75)	22,89 (57/249) (17,82; 28,62)

¹Zweiseitige, exakte 95 %-Konfidenzintervalle gem. Clopper-Pearson

Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war der Prozentsatz an Patienten ohne intrakranielle Okklusion, übereinstimmend von bis zu drei Lesern nach 24 Stunden beurteilt. Der Endpunkt wurde durch CTA MRA mit der Arterial Occlusive Lesion (AOL) Skala beurteilt.

	Trevo ohne gleichzeitigen Carotis-Stent % (x/N) ¹ (LCL, UCL) ²	MM % (x/N) ¹ (LCL, UCL) ²
Okklusionsfrei (24 Stunden)	77,5 % (62/80) (66,8; 86,1)	33,51 (65/194) (26,90; 40,62)

¹Studienteilnehmer ohne CTA MRA nach 24 Stunden wurden von dieser Analyse ausgeschlossen

²Zweiseitige, exakte 95 %-Konfidenzintervalle gem. Clopper-Pearson.

Der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt ist der Prozentsatz an Trevo Rückholvorrichtungspatienten, die eine Rekanalisation erreichten (TICI 2a oder besser). Dieser Endpunkt wurde auch durch eine übereinstimmende Beurteilung von mindestens drei Lesegeräten gestützt.

	Trevo ohne gleichzeitigen Carotis-Stent % (x/n) (LCL, UCL) ¹
Erfolgreiche Revaskularisierung (TICI ≥ 2a)	81,3 % (78/96) (72,0; 88,5)

¹Zweiseitige, exakte 95 %-Konfidenzintervalle gem. Clopper-Pearson.

Der dritte Wirksamkeitsendpunkt wurde als der Unterschied in den neurologischen Ergebnissen definiert, beurteilt durch NIHSS 24 Stunden und 5–7 Tage nach der Randomisierung zwischen Trevo Entferner plus medizinischer Versorgung im Vergleich zur MM-Kontrollgruppe.

NIHSS	Trevo ohne gleichzeitigen Carotis-Stent Mittelwert ± SA (N) Median (min., max.) (LCL, UCL) ²	MM Mittelwert ± SA (N) Median (min., max.) (LCL, UCL) ²
NIHSS (24 Stunden)	14,23 ± 9,23 (96) 14,00 (1, 42) (12,36; 16,10)	16,19 ± 7,77 (240) 16 (0, 42) (15,20; 17,18)
NIHSS (5–7 Tage) ¹	13,02 ± 12,16 (94) 12,00 (0, 42) (10,53; 15,51)	15,76 ± 11,49 (237) 15 (0, 42) (14,29; 17,23)

¹Studienteilnehmer ohne NIHSS wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die vor der Entlassung verschieden, erhielten einen NIHSS-Wert von 42.

²Zweiseitige 95 %-Konfidenzgrenzen durch normale Approximation.

Die folgende Tabelle fasst alle unerwünschten Ereignisse über einen Zeitraum von 90 Tagen nach der Randomisierung für die Teilnehmergruppe an der Trevo Entferner unter Zuhilfenahme der MR CLEAN Studienteilteilung zusammen. Bei allen Sicherheitsanalysen werden alle Studienteilnehmer an der Trevo Entferner mit und ohne Carotis-Stent eingeschlossen.

MR CLEAN Klasse	Trevo FDA-Gruppe 120 Teilnehmer m. 189 Ereignissen % (x/n) (LCL, UCL) ¹ Anzahl der Ereignisse	MM 249 Teilnehmer m. 331 Ereignissen % (x/n) (LCL, UCL) ¹ Anzahl der Ereignisse
Ischämischer Schlaganfall	2,5 % (3/120) [0,5 %, 7,1 %] 3	0,8 % (2/249) [0,1 %, 2,9 %] 2
Symptomatische intrakranielle Blutungen	7,5 % (9/120) [3,5 %, 13,8 %] 9	6,8 % (17/249) [4,0 %, 10,7 %] 17
Extrakranielle Blutungen	2,5 % (3/120) [0,5 %, 7,1 %] 3	4,4 % (11/249) [2,2 %, 7,8 %] 11
Kardiale Ischämie	0	2,0 % (5/249) [0,7 %, 4,6 %] 5
Allergische Reaktion	1,7 % (2/120) [0,2 %, 5,9 %] 2	0,4 % (1/249) [0,0 %, 2,2 %] 1
Lungenentzündung	18,3 % (22/120) [11,9 %, 26,4 %] 24	19,3 % (48/249) [14,6 %, 24,7 %] 52
Sonstige Infektionen	23,3 % (28/120) [16,1 %, 31,9 %] 34	13,7 % (34/249) [9,6 %, 18,6 %] 41
Sonstige Komplikationen	47,5 % (57/120) [38,3 %, 56,8 %] 89	38,6 % (96/249) [32,5 %, 44,9 %] 154
Fortschreiten des Schlaganfalls	20,8 % (25/120) [14,0 %, 29,2 %] 25	18,9 % (47/249) [14,2 %, 24,3 %] 48

¹Zweiseitige exakte 95 %-Konfidenzintervalle gem. Clopper-Pearson

Die folgende Tabelle fasst alle unerwünschten Ereignisse bei MR CLEAN über einen Zeitraum von 90 Tagen nach der Randomisierung für die FDA-Gruppe unter Zuhilfenahme der MeDRA-Codierung zusammen.

MR CLEAN MeDRA v18.0 codierte unerwünschte Ereignisse für die FDA-Gruppe mit einer Häufigkeit von mehr als 1 %

In MeDRA bevorzugter Begriff	Trevo™ FDA-Gruppe (N=120) Patienten mit Ereignissen (%)	Kontrollarm (N=249) Patienten mit Ereignissen (%)
Schlaganfall in der Entwicklung	19 (15,8 %)	41 (16,5 %)
Intrakranielle Blutung	13 (10,8 %)	20 (8,0 %)
Infektion der Harnwege	11 (9,2 %)	17 (6,8 %)
Vorhofflimmern	10 (8,3 %)	10 (4,0 %)
Pyrexie	6 (5,0 %)	6 (2,4 %)
Neurologische Dekompensation	6 (5,0 %)	6 (2,4 %)
Aspirationspneumonie	5 (4,2 %)	8 (3,2 %)
Delirium	4 (3,3 %)	6 (2,4 %)
Knochentransplantat	4 (3,3 %)	1 (0,4 %)
Herzinsuffizienz	3 (2,5 %)	7 (2,8 %)
Durchfall	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Urosepsis	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Sturz	3 (2,5 %)	4 (1,6 %)
Kopfschmerzen	3 (2,5 %)	1 (0,4 %)
Ischämischer Schlaganfall	3 (2,5 %)	1 (0,4 %)
Herzstillstand	2 (1,7 %)	0
Überempfindlichkeit	2 (1,7 %)	1 (0,4 %)
Infektion mit Clostridium difficile	2 (1,7 %)	0
Gicht	2 (1,7 %)	3 (1,2 %)
Dissektion der A. carotis	2 (1,7 %)	0
Epilepsie	2 (1,7 %)	3 (1,2 %)
Depression	2 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Harnverhaltung	2 (1,7 %)	2 (0,8 %)
Lungenembolie	2 (1,7 %)	6 (2,4 %)
Hämatom	2 (1,7 %)	2 (0,8 %)
Anämie	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Bradykardie	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Krampfanfälle	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Ateminsuffizienz	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Sondeneinführung in den Magen-Darm-Bereich	1 (0,8 %)	5 (2,0 %)
Hypotonie	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Phlebitis	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Vasospasmus	1 (0,8 %)	0
Arrhythmie	0	3 (1,2 %)
Myokardischämie	0	3 (1,2 %)
Nierenversagen	0	3 (1,2 %)
Tiefe Venenthrombose	0	3 (1,2 %)

TREVO 2 Studie zur Unterstützung von Indikation 2

Die klinische Prüfung TREVO 2 (Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke) beurteilte die Sicherheit und Wirksamkeit der Trevo Entferner im Vergleich zur Merci™ Rückholvorrichtung. Einhundertachtundsiebzig (178) Patienten wurden für eine Behandlung mit der Trevo Entferner (N=88) oder der Merci Entferner (N=90) aufgenommen und randomisiert. Die Haupteinschlusskriterien waren: Patienten mit einer Okklusion eines großen Blutgefäßes, die sich nicht für den intravenösen Gewebeplasminogenaktivator (IV t-PA) eignen oder bei denen die Therapie nicht wirksam ist und die innerhalb von 8 Stunden nach Auftreten der Symptome behandelt werden können; Alter 18–85; 8 ≤ NIHSS ≤ 29; und angiografische Bestätigung einer persistenten großen Gefäßokklusion in der A. carotis interna, A. cerebri media (Segmente M1 und/oder M2), A. basilaris und/oder A. vertebralis. Die Hauptausschlusskriterien waren: Stenose in einem proximalen Blutgefäß, die behandelt werden muss oder die einen Zugang mit der ausgewiesenen Studienvorrichtung zum Thrombus verhindert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Revaskularisierung, definiert als ein Durchfluss von mindestens TICl 2 nach Verwendung der ausgewiesenen Vorrichtung, wie von einem Kernlabor gemessen. Studienteilnehmer mit einer Baseline TICl 2a laut Kernlabor und Teilnehmer, an denen die Vorrichtung niemals ausprobiert wurde, wurden von den Analysen in der Tabelle unten ausgeschlossen.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten von eingriffsbedingt schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen (PRSAEs) in den 24 Stunden nach dem Eingriff, die folgendermaßen definiert sind: vaskuläre Perforation oder intramurale arterielle Dissektion, symptomatische ICH, Embolisation in einem zuvor nicht betroffenen Bereich, Komplikationen an der Zugangsstelle, die eine chirurgische Reparatur oder eine Bluttransfusion erfordern, Mortalität innerhalb von 24 Stunden, Vorrichtungsstörung (Bruch in vivo) oder alle anderen Komplikationen, die vom Clinical Events Committee als im Zusammenhang mit dem Eingriff stehend beurteilt werden.

TREVO 2 Studienendpunkte
(Patienten mit Baseline TICl 0 oder 1, Studiengerät ausprobiert)

Endpunkt	Trevo N=79 Pat.	Merci N=81 Pat.	Differenz [95 % KI] ^a	p-Wert
Primärer Wirksamkeitsendpunkt				
Erfolgreiche Revaskularisierung nach Einsatz der Vorrichtung (TICl ≥ 2a) <i>Jede zusätzliche Therapie, die als fehlgeschlagene Behandlung angesehen wird</i> [95%-Konf.- Intervall] ^a	79,7 % (63/79)	49,4 % (40/81)	30,4 % [15,0 %, 44,1 %]	< 0,0001 ^c < 0,0001 ^d
Erfolgreiche Revaskularisierung nach Einsatz der Vorrichtung (TICl ≥ 2a) <i>Jede IA-Lytika-Gabe, die als fehlgeschlagene Behandlung angesehen wird</i> [95%-Konf.- Intervall] ^a	87,3 % (69/79)	58,0 % (47/81)	29,3 % [15,0 %, 42,4 %]	< 0,0001 ^c < 0,0001 ^d
Primärer Sicherheitsendpunkt				
Gemischte Ereignisse [95%-Konf.- Intervall] ^a	13,9 % (11/79)	23,5 % (19/81)	-9,5 % [-22,1 %, 2,8 %]	0,1567 ^e
Gefäßperforation	0,0 % (0/79)	9,9 % (8/81)	-9,9 % [-18,5 %, -3,9 %]	
Intramurale arterielle Dissektion	0,0 % (0/79)	1,2 % (1/81)	-1,2 % [-6,7 %, 3,5 %]	
Symptomatische ICH	5,1 % (4/79)	9,9 % (8/81)	-4,8 % [-14,1 %, 3,8 %]	
Embolisation in einen zuvor nicht betroffenen Bereich	7,6 % (6/79)	4,9 % (4/81)	2,7 % [-5,6 %, 11,4 %]	
Komplikation an der Zugangsstelle, die eine chirurgische Reparatur oder Bluttransfusion erfordert	1,3 % (1/79)	0,0 % (0/81)	1,3 % [-3,3 %, 6,9 %]	
Mortalität innerhalb von 24 Std.	1,3 % (1/79)	0,0 % (0/81)	1,3 % [-3,3 %, 6,9 %]	
Ausfall des Geräts in vivo	0,0 % (0/79)	0,0 % (0/81)	0,0 % [-4,6 %, 4,6 %]	
Sonstige PR-SAE	0,0 % (0/79)	0,0 % (0/81)	0,0 % [-4,6 %, 4,6 %]	
mRS 0–2 nach 90 Tagen	38,2 % (29/76)	17,9 % (14/78)	20,2 % [6,4 %, 34,1 %]	0,0068 ^e

a: Exakte Konfidenzintervalle gem. Clopper-Pearson für einzelne Anteilswerte; b: Exakte Konfidenzintervalle für Differenzen der Anteilswerte nach Berechnung mit StatXact Version 8; c: Hypothese der Nicht-Unterlegenheit mit der Blackwelder-Methode und einer Nicht-Unterlegenheitsspanne von 10 %; d: Einseitiger exakter Überlegenheitstest nach Fisher; e: Zweiseitiger exakter Test nach Fisher.

GARANTIE

Stryker Neurovascular garantiert, dass bei der Konstruktion und Herstellung dieses Instruments mit angemessener Sorgfalt vorgegangen wurde. **Diese Garantie ersetzt alle anderen ausdrücklichen oder stillschweigenden gesetzlichen oder anderweitig implizierten Garantien, die hier nicht ausdrücklich erwähnt werden, und schließt diese aus, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, jegliche implizierten Zusicherungen in Bezug auf marktgängige Qualität oder Eignung für einen bestimmten Zweck.** Die Handhabung, Aufbewahrung, Reinigung und Sterilisation dieses Instruments sowie andere Faktoren, die sich auf den Patienten, die Diagnose, die Behandlung, chirurgische Verfahren und andere Umstände beziehen, die außerhalb der Kontrolle von Stryker Neurovascular liegen, haben direkten Einfluss auf das Instrument und die Resultate aus seinem Einsatz. Die Verpflichtung von Stryker Neurovascular im Rahmen dieser Garantie beschränkt sich auf die Reparatur oder den Ersatz des betreffenden Instruments; Stryker Neurovascular ist nicht haftbar für beiläufige bzw. Folgeverluste, Schäden oder Kosten, die sich direkt oder indirekt aus der Verwendung dieses Instruments ergeben. Stryker Neurovascular übernimmt keine weitere Haftung oder Verantwortung im Zusammenhang mit diesem Instrument und bevollmächtigt dazu auch keine anderen Personen. **Stryker Neurovascular übernimmt keine Haftung, weder ausdrücklich noch stillschweigend, für wiederverwendete, wiederaufbereitete oder resterilisierte Instrumente, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Garantien bezüglich ihrer marktgängigen Qualität oder ihrer Eignung für einen bestimmten Zweck.**

Dispositivo di recupero ProVue Trevo NXT™

Rx ONLY

Attenzione: la legge federale degli Stati Uniti autorizza la vendita di questo prodotto esclusivamente su prescrizione medica.

AVVERTENZA

Il contenuto è STERILIZZATO mediante ossido di etilene (EO). Non utilizzare se la barriera sterile è stata compromessa. In caso si rilevino danni, rivolgersi al rappresentante Stryker Neurovascular.

Esclusivamente monouso. Non riutilizzare, ritrattare o risterilizzare. Tali processi potrebbero compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o provocarne il guasto, con conseguente rischio di lesioni, malattia o morte del paziente. Potrebbero inoltre creare rischi di contaminazione del dispositivo e/o causare infezioni del paziente o infezioni crociate, inclusa, in modo non limitativo, la trasmissione di malattie infettive da un paziente all'altro. La contaminazione del dispositivo può inoltre provocare lesioni, malattia o la morte del paziente.

Dopo l'uso, eliminare il prodotto e la confezione in conformità ai protocolli ospedalieri, alle normative amministrative e/o alle leggi locali vigenti.

DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Il dispositivo di recupero è costituito da un'anima interna conica e flessibile e da una sezione sagomata all'estremità distale. I marker in platino posti all'estremità distale consentono la visualizzazione in fluoroscopia. Inoltre, anche la sezione sagomata è radiopaca. Le dimensioni del dispositivo di recupero sono indicate sull'etichetta del prodotto. La guida di rilascio del dispositivo di recupero è dotata di un rivestimento idrofilo sui 101 cm distali che ne riduce l'attrito durante l'uso. L'asta del dispositivo di recupero è dotata di un marker che serve a indicare la prossimità della punta del dispositivo di recupero rispetto a quella del microcatetere. Il dispositivo di recupero viene fornito con un dispositivo di torsione che ne facilita la manipolazione e il recupero. Per inserire il dispositivo di recupero nel microcatetere, il dispositivo di recupero viene fornito pre-caricato in un apposito introduttore.

Informazioni per l'utente

Il dispositivo di recupero ProVue Trevo NXT deve essere usato esclusivamente da medici addestrati nelle procedure interventistiche endovascolari.

Contenuto

Un (1) dispositivo di recupero ProVue Trevo NXT

Un (1) dispositivo di torsione

Un (1) introduttore

Compatibilità

Dimensione del dispositivo di recupero	Diametro interno del microcatetere Trevo Pro14 0,017 inches (0,43 mm)	Diametro interno del microcatetere Trevo Trak 21 0,021 inches (0,53 mm)	Diametro interno del microcatetere Trevo™ Pro18 0,021 inches (0,53 mm)	Diametro interno del microcatetere Excelsior® XT-27® (RIF XT275081) 0,027 inches (0,69 mm)	Diam. int. minimo raccomandato del vaso (mm)
Trevo NXT 3x32	✓	✓	✓	✓	1,4
Trevo NXT 4x28		✓	✓	✓	
Trevo NXT 4x41		✓	✓	✓	
Trevo NXT 6x37		✓	✓	✓	2,5

La compatibilità del dispositivo di recupero con altri microcateteri non è stata stabilita. L'utilizzo di un diverso microcatetere può influenzare le prestazioni del dispositivo di recupero.

I cateteri guida con palloncino e i cateteri di aspirazione (cateteri di aspirazione disponibili in commercio con diametro interno minimo di 0,058 inches (1,47 mm)) sono raccomandati per l'uso durante le procedure di rimozione dei trombi.

USO PREVISTO/INDICAZIONI PER L'USO

- Il dispositivo di recupero Trevo è indicato per il ripristino del flusso sanguigno neurovascolare tramite rimozione di trombi durante il trattamento dell'ictus ischemico acuto, allo scopo di ridurre la disabilità in pazienti con estesa occlusione vascolare persistente nel circolo prossimale anteriore, e con core di infarto più piccoli trattati in prima linea con attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA I.V.) per via endovenosa. La terapia endovascolare con il dispositivo deve essere avviata entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.
- Il dispositivo di recupero Trevo è stato progettato per ripristinare il flusso sanguigno nei vasi del sistema nervoso centrale, rimuovendo trombi in pazienti colpiti da ictus ischemico entro 8 ore dall'insorgenza dei sintomi. Sono candidabili al trattamento pazienti non eleggibili alla terapia con attivatore del plasminogeno tissutale per via endovenosa (t-PA I.V.) o nei quali la terapia I.V. con t-PA non abbia avuto successo.
- Il dispositivo di recupero Trevo è indicato per il ripristino del flusso sanguigno neurovascolare tramite rimozione di trombi durante il trattamento dell'ictus ischemico acuto, allo scopo di ridurre la disabilità in pazienti con estesa occlusione vascolare persistente nel circolo prossimale anteriore a carico dell'arteria carotide interna (ICA), o di segmenti dell'arteria cerebrale media (MCA)-M1 con core di infarto più piccoli (0-50 cc per pazienti di età <80 anni, 0-20 cc per pazienti di età ≥80 anni). La terapia endovascolare con il dispositivo deve essere avviata entro 6-24 ore dall'ultima constatazione di buone condizioni in pazienti non eleggibili al trattamento endovenoso con attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA I.V.) o nei quali la terapia I.V. con t-PA non abbia avuto esito favorevole.

CONTROINDICAZIONI

Nessuna nota.

AVVERTENZE

SPECIFICHE AVVERTENZE RELATIVE ALL'INDICAZIONE PER L'USO 1

- I parametri di sicurezza ed efficacia dei dispositivi di recupero Trevo nella riduzione della disabilità in pazienti con core di infarto di grandi dimensioni (cioè, ASPECTS ≤7) non sono stati stabiliti. Tali pazienti possono essere sottoposti a maggiori rischi, come quello di emorragia intracerebrale.
- I parametri di sicurezza ed efficacia dei dispositivi di recupero Trevo nella riduzione della disabilità in pazienti con occlusioni a carico del circolo posteriore (ad es., arterie basilari o vertebrali) o occlusioni più distali nel circolo anteriore non sono stati stabiliti né valutati.

SPECIFICHE AVVERTENZE RELATIVE ALL'INDICAZIONE PER L'USO 2

- Per ridurre il rischio di danno vascolare, fare attenzione a dimensionare correttamente il dispositivo di recupero rispetto al diametro vasale nel sito di dispiegamento previsto.

SPECIFICHE AVVERTENZE RELATIVE ALL'INDICAZIONE PER L'USO 3

- I parametri di sicurezza ed efficacia dei dispositivi di recupero Trevo nella riduzione della disabilità in pazienti con core di infarto di grandi dimensioni (cioè, ASPECTS ≤7) non sono stati stabiliti. Tali pazienti possono essere sottoposti a maggiori rischi, come quello di emorragia intracerebrale.
- I parametri di sicurezza ed efficacia dei dispositivi di recupero Trevo nella riduzione della disabilità in pazienti con occlusioni a carico del circolo posteriore (ad es., arterie basilari o vertebrali) o occlusioni più distali nel circolo anteriore non sono stati stabiliti né valutati.
- Gli utenti devono convalidare le proprie tecniche di analisi del software di imaging per garantire risultati affidabili e coerenti durante la valutazione della dimensione del core di infarto.

AVVERTENZE GENERALI APPLICABILI A TUTTE LE INDICAZIONI PER L'USO

- La somministrazione di t-PA I.V. deve essere all'interno della finestra attualmente approvata.
- Per ridurre il rischio di danno vascolare, attenersi alle seguenti raccomandazioni:
 - Non eseguire più di sei (6) tentativi di recupero nello stesso vaso utilizzando dispositivi di recupero.
 - Durante la rimozione o lo scambio del microcatetere, mantenere la posizione del dispositivo di recupero nel vaso.
- Per ridurre il rischio di attorcigliamento/rottura, attenersi alle seguenti raccomandazioni:
 - Immediatamente dopo lo sguainamento del dispositivo di recupero, posizionare il marker della punta del microcatetere o del catetere di aspirazione sulla sezione prossimale del dispositivo di recupero. Mantenere questa posizione durante la manipolazione e il ritiro.
 - Non ruotare né torcere il dispositivo di recupero.
 - Prestare attenzione quando il dispositivo di recupero attraversa arterie in cui sia presente uno stent.
- Il dispositivo di recupero è delicato e deve essere manipolato con cautela. Prima dell'uso e quando possibile durante la procedura, ispezionare attentamente il dispositivo per verificare eventuali danni. Non utilizzare dispositivi che mostrino segni di danni. L'eventuale danneggiamento può impedire il funzionamento del dispositivo e causare complicanze.
- Non far avanzare o ritirare il dispositivo di recupero se oppone resistenza o in caso di vasospasmo significativo. Spostare o torcere il dispositivo se oppone resistenza o in caso di vasospasmo significativo.

può danneggiare il vaso o il dispositivo stesso. Valutare in fluoroscopia la causa della resistenza e, ove necessario, reintrodurre il dispositivo nella guaina per ritirarlo.

- Se il ritiro del dispositivo di recupero dal vaso risultasse difficile, non torcere il dispositivo. Far avanzare il microcatetere o il catetere di aspirazione sopra il dispositivo di recupero e rimuovere i dispositivi come una singola unità. Se si incontra un'eccessiva resistenza quando si ritira il dispositivo di recupero nel microcatetere, è consigliabile sostituire il catetere con un catetere di aspirazione di diametro maggiore. Ritirare con cautela il dispositivo di recupero e il catetere di diametro maggiore come una singola unità.
- Somministrare farmaci anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici secondo le linee guida standard dell'istituto.
- Non usare confezioni aperte o danneggiate.
- Non esporre il dispositivo di recupero a solventi organici.

PRECAUZIONI

- Conservare in un luogo fresco e asciutto e al riparo dalla luce.
- Usare entro la data di scadenza indicata.
- L'esposizione a temperature superiori a 54 °C (130 °F) può danneggiare dispositivo e accessori. Non sterilizzare in autoclave.
- Utilizzare il dispositivo di recupero in abbinamento alla visualizzazione in fluoroscopia e ad appropriati agenti anticoagulanti.
- Per prevenire la formazione di trombi nonché la cristallizzazione del mezzo di contrasto, mantenere un'infusione costante attraverso il lume di tutti i cateteri usando un'opportuna soluzione di irrigazione.
- Gli utenti devono prendere ogni precauzione necessaria per limitare la dose di raggi X ai pazienti e a sé stessi utilizzando una schermatura sufficiente, riducendo i tempi della fluoroscopia e, ogni volta che sia possibile, modificando le specifiche tecniche dei raggi X.

EFFETTI INDESIDERATI

Le procedure che richiedono l'introduzione percutanea di un catetere devono essere eseguite esclusivamente da personale medico che abbia maturato un'approfondita conoscenza delle possibili complicanze che possono verificarsi durante o dopo la procedura. Le possibili complicanze comprendono, in modo non limitativo:

- embolo gassoso
- sanguinamento o ematoma al sito di puntura
- infezione
- embolizzazione distale
- dolore/mal di testa
- vasospasmo
- trombosi
- dissezione
- perforazione
- emboli
- occlusione acuta
- ischemia
- emorragia intracranica
- formazione di pseudoaneurisma
- deficit neurologici, incluso l'ictus
- decesso

L'uso del dispositivo richiede l'ausilio della visualizzazione fluoroscopica, che presenta possibili rischi associati all'esposizione ai raggi X per medici e pazienti. I possibili rischi comprendono, a titolo esemplificativo ma non esaustivo:

- alopecia,
- ustioni di gravità variabile dall'arrossamento cutaneo a ulcere,
- cataratte,
- neoplasia differita

Segnalazione degli effetti indesiderati

Notificare immediatamente al rappresentante Stryker Neurovascular la presenza o il sospetto di un malfunzionamento del dispositivo o di una complicanza o lesione al paziente. Conservare qualsiasi dispositivo sospetto, i componenti associati e le relative confezioni per poter effettuare la restituzione a Stryker Neurovascular.

MODALITÀ DI FORNITURA

I prodotti Stryker Neurovascular sono da considerarsi sterili e apirogeni se contenuti nella confezione integra concepita per mantenere la sterilità, purché il sacchetto primario non sia stato aperto o danneggiato.

Non usare il prodotto se la confezione è danneggiata o aperta.

Non usare il prodotto se le etichette sono incomplete o illeggibili.

Manipolazione e conservazione

Conservare in un luogo fresco e asciutto e al riparo dalla luce.

ISTRUZIONI PER IL FUNZIONAMENTO

Procedura di preparazione consigliata

1. Irrigare la guaina di confezionamento con soluzione fisiologica. Idratare per almeno 2 minuti prima di estrarre il dispositivo di recupero dalla guaina. Mantenere idratato il dispositivo di recupero.
2. Preparare e posizionare il catetere guida con palloncino o il catetere guida nell'arteria carotide interna, nell'arteria carotide comune o nell'arteria succlavia come specificato nell'etichettatura del catetere guida.
3. Collegare la valvola emostatica girevole al raccordo del microcatetere.
4. Utilizzando tecniche di caterizzazione convenzionali, posizionare il microcatetere nel vaso target usando un filoguida neurovascolare standard. Anatomia permettendo, posizionare la punta del microcatetere distalmente al trombo.
5. Rimuovere il filoguida dal microcatetere. Iniettare il mezzo di contrasto tramite il microcatetere per visualizzare la vascolarizzazione distale. Irrigare il microcatetere.
6. Rimuovere insieme, dalla guaina di confezionamento, l'introduttore e il dispositivo di recupero precaricato come fossero un'unica unità. Non consentire al dispositivo di inserimento di fuoriuscire dalla punta dell'introduttore o di ritirarsi ulteriormente nell'introduttore.
7. Importante: inserire l'introduttore a metà strada nella valvola emostatica girevole e servirsi di una siringa o di una linea di infusione per irrigare l'introduttore finché la soluzione fisiologica non fuoriesce dalla sua estremità distale. Se l'introduttore non è stato adeguatamente irrigato, potrebbe essere difficile far avanzare il dispositivo di recupero attraverso lo strumento di inserimento.
8. Inserire lo strumento di inserimento nel raccordo del microcatetere e chiudere saldamente la valvola emostatica per fissare in posizione l'inseritore.
9. Fare avanzare il dispositivo di recupero fino a metà delle sua lunghezza nel microcatetere. Rimuovere l'introduttore.

Procedura di recupero consigliata

1. Continuare a far avanzare il dispositivo di recupero nel microcatetere. Una volta che i marker fluoro-saver sul filo del dispositivo di recupero prossimale raggiungono il raccordo del microcatetere o l'estremità prossimale della valvola emostatica girevole, far avanzare il dispositivo di recupero sotto guida fluoroscopica.
2. Fare avanzare il dispositivo di recupero fin quando la sua punta distale non risulta allineata alla punta distale del microcatetere.
3. Ritirare il microcatetere mentre si applica al dispositivo di recupero una leggera pressione in avanti per dispiegare la sezione sagomata all'interno del coagulo. Posizionare il marker della punta del microcatetere sulla sezione prossimale del dispositivo di recupero.
4. Se si utilizza un catetere di aspirazione, posizionare il catetere di aspirazione appena prossimale alla punta del microcatetere, quindi rimuovere il microcatetere.

AVVERTENZA: per ridurre il rischio di attorcigliamento/rottura, durante la manipolazione e il ritiro mantenere il marker della punta del microcatetere o del catetere di aspirazione sulla sezione prossimale del dispositivo di recupero.

5. Dopo aver dispiegato il dispositivo di recupero, visualizzare l'espansione della maglia e lasciare trascorrere un tempo sufficiente per integrare il coagulo nel dispositivo di recupero (circa 5 minuti).
6. Se si utilizza un catetere guida con palloncino, gonfiare il palloncino per occludere il vaso come specificato nell'etichetta del catetere guida con palloncino.
7. Se si utilizza un catetere di aspirazione, posizionare il marker della punta del catetere di aspirazione sulla sezione prossimale del dispositivo di recupero, applicando aspirazione con una siringa da 60 mL o una pompa di aspirazione.
8. Posizionare e bloccare il dispositivo di torsione sul filo del dispositivo di recupero presso la valvola emostatica girevole del microcatetere o del catetere di aspirazione.
9. Continuare ad aspirare attraverso il catetere di aspirazione mentre il dispositivo di recupero e il catetere di aspirazione vengono ritirati come una singola unità.
10. Ritirare lentamente il dispositivo di recupero con microcatetere o il catetere di aspirazione come un'unica unità verso la punta del catetere guida con palloncino mentre si applica aspirazione sul catetere guida con palloncino con una siringa da 60 mL.

- Scollegare il catetere guida con palloncino, la valvola emostatica girevole del catetere guida e rimuovere completamente dal catetere guida, come un'unica unità, il dispositivo di recupero con microcatetere o il catetere di aspirazione.
- Collegare una siringa da 60 mL al raccordo del catetere guida con palloncino e aspirare.
- Sgonfiare il palloncino del catetere guida con palloncino.
- Pulire il dispositivo con soluzione fisiologica. Verificare che il dispositivo di recupero non sia danneggiato. Non riutilizzare il dispositivo di recupero se l'anima interna, la sezione sagomata o la trama in platino appaiono danneggiate. In assenza di danni visibili, il dispositivo di recupero potrà essere usato per un massimo di tre (3) tentativi di recupero. Per "tentativo di recupero" si intende un (1) ciclo completo di inserimento e ritiro.

STUDI CLINICI

Informazioni sulla sicurezza e l'efficacia**Studio DAWN™ di supporto alle indicazioni per l'uso 3**

Lo studio clinico prospettico, randomizzato, multicentrico, controllato DAWN [(DWI e CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention) (Valutazione DWI e CTP con mancata corrispondenza clinica nel Triage di risveglio e di comparsa tardiva di ictus in pazienti sottoposti ad approccio neurointerventistico con dispositivo di recupero Trevo)] ha valutato l'ipotesi di migliori risultati clinici a 90 giorni a seguito di un approccio congiunto composto da trombectomia con dispositivo di recupero Trevo™ e gestione clinica rispetto agli esiti prodotti dalla sola gestione clinica del caso, in pazienti opportunamente selezionati che hanno subito un ictus ischemico acuto entro 6-24 ore dall'avvio del trattamento dopo l'ultima constatazione di buone condizioni. Sono stati arruolati complessivamente 206 pazienti in 26 centri di studio: di questi, 107 pazienti (51,9%) sono stati randomizzati al Braccio di trattamento e 99 pazienti (48,1%) al Braccio di controllo. I valori medi UW-mRS (Utility-Weighted Modified Rankin Scale) a 90 giorni sono stati 5,5 per il Braccio di trattamento rispetto a 3,4 per il Braccio di controllo; la differenza di gruppo corretta per core di infarto riguardo al grado di disabilità, ponderato in base all'utilità, è stata 2,0 (95% dell'Intervallo di confidenza bayesiano, da 1,1 a 3,0, probabilità di superiorità a posteriori >0,9999). Il trattamento con dispositivo di recupero Trevo ha evidenziato tassi maggiori di indipendenza funzionale (mRS 0-2) a 90 giorni, 48,6% vs. 13,1%; differenza di gruppo corretta per core di infarto 32,8% (95% dell'Intervallo di credibilità, da 21,1% al 44,1%, probabilità di superiorità a posteriori > 0,9999). Il tasso di emorragia intracranica sintomatica a 24 ore è stato più alto nei pazienti sottoposti a terapia endovascolare. I pazienti e/o i loro rappresentanti legalmente autorizzati dovrebbero essere informati di tale rischio durante il processo decisionale finalizzato all'opzione di trattamento. Esiste un maggiore livello di incertezza nei risultati mostrati dai pazienti nell'arco temporale di 18-24 ore dall'ultima constatazione di buone condizioni.

Criteri chiave di inclusione

Ictus ischemico acuto con occlusione confermata intracranica dell'arteria carotide interna (ICA) e/o del segmento M1 (dell'arteria cerebrale media), controindicato o non rispondente alla terapia endovenosa con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA I.V.), trattato entro 6-24 ore dopo l'ultima osservazione nota, punteggio NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) al baseline ≥ 10 , consenso informato fornito all'età di 18 anni o maggiore. Nei pazienti di età inferiore a 80 anni, un punteggio dell'ictus uguale o superiore a 10 deve essere associato a volume del core ischemico inferiore a 51 mL. Nei pazienti di età pari o superiore a 80 anni, il punteggio dell'ictus deve essere superiore a 10 con volume inferiore a 21 mL. Mancata corrispondenza con il core clinico, definita come discrepanza tra il volume dell'infarto (o core) al baseline nell'imaging di TC o di RM e l'estensione totale del tessuto cerebrale a rischio. Il volume dell'infarto è stato valutato utilizzando l'imaging pesato di risonanza magnetica (RM) di diffusione o di perfusione TC, e misurato con uno dei pacchetti software automatizzati disponibili in commercio (RAPID, IschemaView).

Criteri chiave di esclusione

Rapido miglioramento dello stato neurologico fino a un punteggio NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) <10 o evidenza di ricanalizzazione del vaso prima della randomizzazione; pressione arteriosa >185/110 mmHg; evidenza diagnostica di squilibrio elettrolitico (ad es., sodio <130 mmol/L, potassio <3 mEq/L o a >6 mEq/L); evidenza diagnostica di insufficienza renale (ad es., creatinina sierica >3,0 mg/dL [264 µmol/L]); evidenza diagnostica di anomalie della coagulazione (ad es., conta piastrinica <50.000/L, APTT >3 volte il normale o INR >3,0; ove 24-48 ore prima fosse stato somministrato un inibitore del fattore Xa, il PTT deve essere normale); evidenza diagnostica di sanguinamento (vale a dire, emoglobina <7 mmol/L).

L'endpoint primario è stato il grado di disabilità a 90 giorni valutato in base alla scala di Rankin modificata (mRS). L'obiettivo secondario è stato di dimostrare che la riperfusione endovascolare con dispositivo di recupero Trevo è associata a una significativa riduzione del valore mediano delle dimensioni dell'infarto rispetto al gruppo di controllo a 24 (-6/+24) ore dopo la randomizzazione. Gli endpoint secondari includevano: la quota di pazienti con buon risultato funzionale a 90 giorni (mRS di 0-2); la quota di pazienti con calo del punteggio NIHSS ≥ 10 punti rispetto al baseline, oppure con punteggio NIHSS di 0 o 1; la differenza tra Braccio di trattamento e Braccio di controllo in rapporto a tutte le cause di mortalità; la differenza del valore mediano finale delle dimensioni dell'infarto a 24 ore; la differenza dei tassi di rivascolarizzazione a 24 ore; e il tasso di riperfusione a TICI $\geq 2b$.

I risultati di sicurezza hanno incluso: l'incidenza di mortalità correlata a ictus a 90 giorni; l'incidenza di emorragia cerebrale sintomatica (sICH), il deterioramento neurologico, gli effetti indesiderati gravi correlati sia alla procedura che al dispositivo.

Popolazione ITT (intention-to-treat) a 90 giorni secondo la scala di Rankin modificata

Scala di Rankin modificata (mRS)	Braccio di trattamento N=107	Braccio di controllo N=99
0 - Nessuna sintomatologia / UW = 10	9,3% (10/107)	4,0% (4/99)
1 - Nessuna disabilità significativa / UW = 9,1	22,4% (24/107)	5,1% (5/99)
2 - Disabilità lieve / UW = 7,6	16,8% (18/107)	4,0% (4/99)
3 - Disabilità moderata: / UW = 6,5	13,1% (14/107)	16,2% (16/99)
4 - Disabilità moderatamente grave / UW = 3,3	13,1% (14/107)	34,3% (34/99)
5 - Disabilità grave / UW = 0	6,5% (7/107)	18,2% (18/99)
6 - Decesso / UW = 0	18,7% (20/107)	18,2% (18/99)
mRS a 90 giorni [0-2]	48,6% (52/107)	13,1% (13/99)
mRS ponderata a 90 giorni*		
Media $\pm$ DS (N)	5,5 $\pm$ 3,8 (107)	3,4 $\pm$ 3,1 (99)
Mediana (Q1, Q3)	6,5 (0,0, 9,1)	3,3 (0,0; 6,5)
Intervallo (min, max)	(0,0, 10,0)	(0,0, 10,0)
[95% Inter. di conf.] ¹	[4,8; 6,3]	[2,7, 4,0]

¹Per approssimazione normale
 *mRS = {0, 1, 2, 3, 4, 5, 6} ha ricevuto un valore numerico corrispondente = {10, 9, 1, 7, 6, 6, 5, 3, 3, 0,0}, che rappresenta la sua utilità clinica

Esiti co-primari della popolazione ITT

Risultato	Intervento (N=107)	Controllo (N=99)	Differenza media assoluta (95% IC)	Beneficio medio a posteriori, aggiustato in base al core (95% intervallo di credibilità)*	Probabilità di superiorità
mRS media ponderata secondo l'utilità (DS)	5,5 (3,8)	3,4 (3,1)	2,1 (1,2, 3,1)	2,0 (1,1, 3,0)	>0,9999 [†]
Indipendenza funzionale (mRS 0-2)	48,6%	13,1%	35,5% (23,9%, 47,0%)	32,8% (21,1%, 44,1%)	>0,9999

**Regolazione prevista del core di infarto secondo il modello lineare generale Bayesiano*

'La probabilità complessiva di beneficio del dispositivo è quindi la media delle probabilità di beneficio per i set di dati imputati, ponderata secondo le probabilità di imputazione di tali serie di dati. Tale probabilità è 0,999986.

Il secondo endpoint di efficacia secondario è stato la diminuzione del punteggio NIHSS a ≥ 10 punti rispetto al baseline, oppure un punteggio NIHSS di 0 o di 1.

Risposta neurologica precoce al Giorno 5-7/Dimissione

Risultato	Intervento N=107	Controllo N=99	Differenza media assoluta (95% IC)	Rapporto di rischio (95% IC)	Valore p
Risposta precocet	47,7%	19,2%	28,5% (16,2%, 40,7%)	2,5 (1,6, 3,9)	<0,001

†Definito come diminuzione di NIHSS a ≥ 10 punti rispetto al baseline o con punteggio NIHSS 0 o 1 al Giorno 5-7 o alla dimissione (a seconda di quale delle due circostanze si è verificata per prima). Il valore p non è stato aggiustato per la molteplicità.

L'esito secondario di efficacia ha riguardato i tassi di rivascularizzazione a 24 ore, definiti come presenza di ricanalizzazione parziale o completa.

Tassi di rivascularizzazione a 24 ore

	Totale N=206	Braccio di trattamento N=107	Braccio di controllo N=99	Differenza [95% IC] ¹	Valore p
Differenze tra i tassi di rivascularizzazione a 24 (-6/+24) ore dalla randomizzazione	58,7% (121/206)	76,6% (82/107)	39,4% (39/99)	37,2% [24,7%, 49,8%]	<0,0001 ^a

La rivascularizzazione a 24 ore è stata definita come presenza di ricanalizzazione, parziale o completa.

a. Test t. Il valore p non è stato aggiustato per la molteplicità.

L'endpoint primario di sicurezza è stato l'incidenza della mortalità correlata a ictus a 90 giorni. Gli esiti secondari di sicurezza del Braccio di trattamento e del Braccio di controllo sono stati l'incidenza di sICH, secondo la definizione ECASS, entro 24 (-6/+24) ore dalla randomizzazione (tempo zero) e l'incidenza di deterioramento neurologico rispetto al punteggio NIHSS al baseline al Giorno 5-7/dimissione (a seconda di quale delle due circostanze si è verificata per prima) dopo la randomizzazione. Il deterioramento neurologico è stato definito come aumento di ≥4 punti del punteggio NIHSS rispetto al punteggio al baseline.

Mortalità a 90 giorni correlata all'ictus

	Totale N=206	Braccio di trattamento N=107	Braccio di controllo N=99	Differenza [95% IC] ¹	Valore p
Incidenza a 90 giorni della mortalità complessiva correlata all'ictus	17,0% (35/206)	15,9% (17/107)	18,2% (18/99)	-2,3% [-12,6%, 8,0%]	0,7126 ^a

¹Per approssimazione normale

a. Test t. Il valore p non è stato aggiustato per la molteplicità.

L'esito secondario di sicurezza è stato l'incidenza di sICH, secondo la definizione ECASS III, entro 24 (-6/+24) ore dopo la randomizzazione (tempo zero).

Incidenza di sICH su valutazione del CEC

	Totale N=206	Braccio di trattamento N=107	Braccio di controllo N=99	Differenza [95% IC] ¹	Valore p
sICH a 24 (-6/+24) ore dopo randomizzazione	4,4% (9/206)	5,6% (6/107)	3,0% (3/99)	2,6% [-2,9%, 8,1%]	0,5011 ^a

¹Per approssimazione normale

a. Test esatto di Fisher. Il valore p non è stato aggiustato per la molteplicità.

L'incidenza del deterioramento neurologico è stata definita come aumento di ≥4 punti del punteggio NIHSS dal baseline fino al Giorno 5-7/dimissione dopo la randomizzazione (tempo zero).

Incidenza del deterioramento neurologico su valutazione del CEC

	Totale N=206	Braccio di trattamento N=107	Braccio di controllo N=99	Differenza [95% IC] ¹	Valore p
Incidenza del deterioramento neurologico tra baseline e Giorno da 5 a 7/ Dimissione	19,9% (41/206)	14,0% (15/107)	26,3% (26/99)	-12,2% [-23,1%, -1,4%]	0,0358 ^a

¹Per approssimazione normale

a. Test t. Il valore p non è stato aggiustato per la molteplicità.

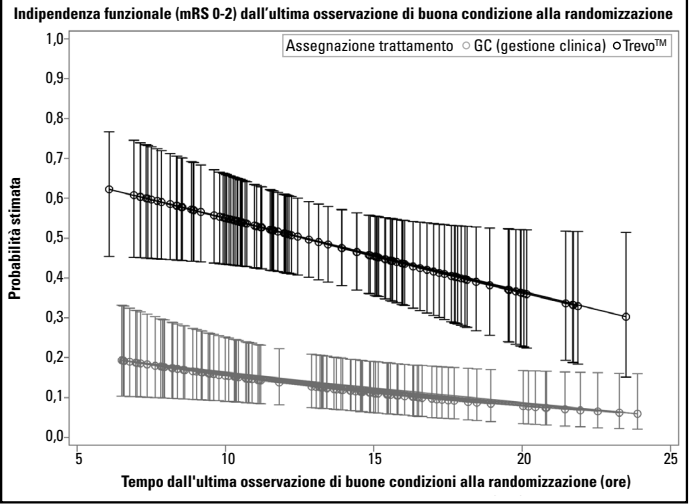
Indipendenza funzionale (mRS 0-2 a 90 giorni) sotto-raggruppata in base al tempo

Intervallo TLSW	Trattamento	Controllo	Differenza	Valore p
6-9 ore	50,0% (9/18)	14,3% (3/21)	35,7% [8,2%, 63,2%]	0,0346 ^a
9-12 ore	58,1% (18/31)	25,0% (6/24)	33,1% [8,5%, 57,6%]	0,0273 ^a
Totale 6-12 ore	55,1% (27/49)	20,0% (9/45)	35,1% [16,9%, 53,3%]	0,0006^a
12-15 ore	37,5% (6/16)	9,1% (2/22)	28,4% [1,8%, 55,0%]	0,0498 ^a
15-18 ore	50,0% (13/26)	5,3% (1/19)	44,7% [23,1%, 66,4%]	0,0025 ^a
18-21 ore	36,4% (4/11)	0,0% (0/8)	36,4% [7,9%, 64,8%]	0,1032 ^a
21-24 ore	40,0% (2/5)	20,0% (1/5)	20,0% [-35,4%, 75,4%]	1,0000 ^a
Totale 12-24*	43,1% (25/58)	7,4% (4/54)	35,7% [21,2%, 50,2%]	<0,0001^a

a. Test esatto di Fisher.

* Maggiore livello di incertezza di risultati mostrato per i pazienti nell'arco temporale di 18-24 ore dall'ultima constatazione di buone condizioni

Il valore p non è stato aggiustato per la molteplicità.



La seguente tabella riepiloga tutti gli effetti indesiderati, gravi e non gravi, relativi a ogni paziente incluso nel Braccio di controllo e nel Braccio di trattamento secondo MedDRA Dictionary System Organ Classes (SOC) (Classificazione sistemica organica secondo MedDRA).

MedDRA* Classificazione sistemica organica	Braccio di trattamento N=107						Braccio di controllo N=99					
	Effetti indesiderati gravi (EIG)	Pazienti con EIG	Non EIG	Pazienti con non EIG	El totali	Pazienti con El totali	Effetti indesiderati gravi (EIG)	Pazienti con EIG	Non EIG	Pazienti con non EIG	El totali	Pazienti con El totali
Qualsiasi effetto indesiderato (EI)	65	41 (38,3%)	476	102 (95,3%)	541	103 (96,3%)	83	47 (47,5%)	473	91 (91,9%)	556	91 (91,9%)
Disturbi del sistema emolinfopoietico	0	0	11	10 (9,3%)	11	10 (9,3%)	1	1 (1,0%)	8	8 (8,1%)	9	8 (8,1%)
Disturbi cardiaci	8	7 (6,5%)	37	29 (27,1%)	45	33 (30,8%)	6	5 (5,1%)	29	24 (24,2%)	35	28 (28,3%)
Disturbi endocrini	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	0	0	0	0
Disturbi oculari	1	1 (0,9%)	0	0	1	1 (0,9%)	0	0	2	2 (2,0%)	2	2 (2,0%)
Disturbi gastrointestinali	7	6 (5,6%)	42	30 (28,0%)	49	34 (31,8%)	12	11 (11,1%)	38	28 (28,3%)	50	34 (34,3%)
Disturbi generici e condizioni del sito di somministrazione	0	0	22	18 (16,8%)	22	18 (16,8%)	0	0	17	15 (15,2%)	17	15 (15,2%)
Disturbi epatobiliari	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0%)	1	1 (1,0%)
Disturbi del sistema immunitario	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0%)	1	1 (1,0%)
Infezioni e infestazioni	6	6 (5,6%)	46	34 (31,8%)	52	38 (35,5%)	7	7 (7,1%)	54	41 (41,4%)	61	43 (43,4%)
Lesioni, avvelenamento e complicanze collegate alla procedura	2	2 (1,9%)	8	7 (6,5%)	10	9 (8,4%)	2	2 (2,0%)	8	6 (6,1%)	10	7 (7,1%)
Indagini	0	0	5	5 (4,7%)	5	5 (4,7%)	0	0	10	10 (10,1%)	10	10 (10,1%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	0	76	47 (43,9%)	76	47 (43,9%)	0	0	62	34 (34,3%)	62	34 (34,3%)
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	0	0	11	10 (9,3%)	11	10 (9,3%)	2	2 (2,0%)	22	15 (15,2%)	24	16 (16,2%)
Neoplasie benigne, maligne e non specificate	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	0	0	0	0
Disturbi del sistema nervoso centrale	21	21 (19,6%)	95	63 (58,9%)	116	71 (66,4%)	34	30 (30,3%)	88	53 (53,5%)	122	66 (66,7%)
Disturbi psichiatrici	1	1 (0,9%)	26	24 (22,4%)	27	24 (22,4%)	2	2 (2,0%)	30	27 (27,3%)	32	28 (28,3%)
Disturbi renali e urinari	0	0	18	15 (14,0%)	18	15 (14,0%)	1	1 (1,0%)	19	14 (14,1%)	20	15 (15,2%)
Disturbi del sistema riproduttivo e mammari	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	2	2 (2,0%)	2	2 (2,0%)
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	14	11 (10,3%)	33	28 (26,2%)	47	33 (30,8%)	11	9 (9,1%)	42	34 (34,3%)	53	37 (37,4%)
Disturbi del tessuto cutaneo e sottocutaneo	0	0	3	3 (2,8%)	3	3 (2,8%)	0	0	10	7 (7,1%)	10	7 (7,1%)
Procedure mediche e chirurgiche	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	2	2 (1,9%)	1	1 (1,0%)	2	2 (2,0%)	3	3 (3,0%)
Disturbi vascolari	4	3 (2,8%)	39	33 (30,8%)	43	34 (31,8%)	4	4 (4,0%)	28	21 (21,2%)	32	23 (23,2%)

*È stata utilizzata la versione 17.0 di MedDRA.

Studio MR CLEAN di supporto alle indicazioni per l'uso 1

L'ampio studio clinico multicentrico, controllato, in aperto, randomizzato, prospettico MR CLEAN ha coinvolto tutti i centri ospedalieri endovascolari dei Paesi Bassi. Sono stati messi a confronto un trattamento combinato di terapia endovenosa e cure sanitarie di routine (tra cui la somministrazione endovenosa di attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA I.V.)) e il solo trattamento con cure sanitarie di routine (gruppo di controllo) in pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione arteriosa prossimale intracranica a carico del circolo anteriore confermata dall'imaging vascolare. Nello studio MR CLEAN sono stati randomizzati 500 pazienti (233 trattamento [“IAT”], 267 controllo) presso 16 centri medici. Sono stati applicati stent recuperabili (inclusi i prodotti della famiglia di dispositivi di recupero Trevo™) a 190 dei 233 (81,5%) pazienti assegnati al braccio IAT; di questi, 120/190 hanno ricevuto un trattamento intrarterioso di prima linea con un dispositivo di recupero Trevo e 104/120 hanno ricevuto un trattamento endovenoso con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA I.V.) entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi, rispetto all'intero gruppo di controllo dello studio MR CLEAN sottoposto a gestione clinica (GC); di tali pazienti, conformemente all'etichettatura della FDA, 224 su 249 sono stati trattati con attivatore tissutale del plasminogeno per via endovenosa (t-PA I.V.). Sui 120 pazienti che hanno ricevuto un trattamento intrarterioso di prima linea con un dispositivo di recupero Trevo, 24 erano stati sottoposti a procedura concomitante di stenting carotideo. Tali pazienti sono stati esclusi dal riepilogo di efficacia riportato qui di seguito, col risultato di una coorte di efficacia primaria composta da 96 pazienti trattati con dispositivo di recupero Trevo. I pazienti sottoposti a trombolisi I.A. o ad altro trattamento di trombectomia meccanica dopo il dispositivo di recupero Trevo sono stati annoverati tra i casi non a buon fine nei riepiloghi di efficacia riportati di seguito.

Criteri chiave di inclusione per MR CLEAN

Ictus ischemico acuto con occlusione confermata a carico di ICA, M1, M2, A1 o A2, trattamento entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, punteggio NIHSS >2, esclusione di emorragia intracranica confermata dall'imaging TC o RM; fornitura di consenso informato; età pari o superiore a 18 anni.

Criteri chiave di inclusione per il sottogruppo con dispositivo di recupero Trevo

Ulteriori criteri chiave di inclusione per l'analisi del sottogruppo trattato con il dispositivo di recupero Trevo (coorte FDA) nello studio MR CLEAN: trattamento di prima linea con dispositivo di recupero Trevo e trattamento endovenoso con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA I.V.) entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Criteri chiave di esclusione per MR CLEAN

Pressione arteriosa >185/110 mmHg; glicemia <2,7 o >22,2 mmol/L; trattamento endovenoso con terapia trombolitica in dose superiore a 0,9 mg/kg di Alteplase o 90 mg; trattamento endovenoso con terapia trombolitica nonostante le controindicazioni (quali chirurgia importante, sanguinamento gastrointestinale o sanguinamento del tratto urinario entro le 2 settimane precedenti, o puntura arteriosa in un sito non comprimibile entro i 7 giorni precedenti; infarto cerebrale nell'area di distribuzione dell'arteria occlusa pertinente entro le 6 settimane precedenti; evidenza diagnostica di anomalie della coagulazione (quali conta piastrinica <40x10⁹/L, APTT >50 s o INR >3,0)).

L'endpoint di efficacia primario è stato quello di dimostrare che la procedura di trombectomia con dispositivo di recupero Trevo più gestione clinica (GC) porta a una maggiore indipendenza funzionale (mRS <3) a 90 giorni rispetto alla sola gestione clinica (GC) in pazienti idonei che sono andati incontro a ictus ischemico acuto. Sulla base dell'analisi, il trattamento IAT con dispositivo di recupero Trevo ha comportato un effetto di trattamento molto significativo se rettificato in base a sito, trattamento endovenoso con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA I.V.) e punteggio NIHSS al baseline

Endpoint primario di efficacia

Variabile	Rapporto per variabili binarie	Rapporto di probabilità [95% IC]	Valore p
Dispositivo di recupero Trevo™ con esclusione di stenting carotideo concomitante	Dispositivo di recupero Trevo vs GC	1,88 [1,07; 3,29]	0,014¹
t-PA I.V.	Sì vs No	1,45 [0,60, 3,52]	0,4134²
NIHSS	>14 o ≤14	0,41 [0,24, 0,69]	0,0010²

¹Test t unilaterale.

²Test t bilaterale.

Distribuzione di mRS a 90 giorni*

mRS	Dispositivo di recupero Trevo con esclusione di stenting carotideo concomitante (N=96)	Mr Clean/Controllo a 90 GIORNI (N=249)
0	4,2% (4/96)	0,4% (1/249)
1	8,3% (8/96)	5,2% (13/249)
2	17,7% (17/96)	13,7% (34/249)
3	15,6% (15/96)	16,5% (41/249)
4	32,3% (31/96)	31,3% (78/249)
5	7,3% (7/96)	10,4% (26/249)
6	14,6% (14/96)	22,5% (56/249)
mRS [0, <3] con qualsiasi trattamento di trombolisi I.A. considerato non a buon fine*	29,2% (28/96)	19,3% (48/249)

*1 paziente con trattamento di trombolisi I.A. considerato non a buon fine.

*Pazienti di entrambi i bracci che hanno ricevuto il trattamento endovenoso con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA I.V.) entro 3 ore (81 pazienti su 96 nella coorte del dispositivo di recupero Trevo e 224 su 249 nel braccio di gestione clinica).

L'analisi dell'obiettivo di sicurezza primario è stata definita come il tasso di mortalità per qualsiasi causa tra dispositivo di recupero Trevo più gestione clinica e il tasso di mortalità per qualsiasi causa nel gruppo di controllo con sola gestione clinica.

	Coorte del dispositivo di recupero Trevo FDA % (x/n) (LCL, UCL)¹	GC (gestione clinica) % (x/n) (LCL, UCL)¹
Mortalità a 90 giorni	13,33 (16/120) (7,82, 20,75)	22,89 (57/249) (17,82, 28,62)

¹Intervalli di confidenza bilaterale al 95% secondo il metodo esatto di Clopper-Pearson.

Il primo endpoint secondario di efficacia è stato la percentuale di pazienti senza occlusione intracranica verificata tramite riesame di consenso da parte di un massimo di 3 revisori, a 24 ore. L'endpoint è stato verificato con CTA (tomografia computerizzata angiografica) e MRA (risonanza magnetica angiografica) utilizzando la scala Arterial Occlusive Lesion (AOL).

	Dispositivo di recupero Trevo con esclusione di stenting carotideo concomitante % (x/N¹) (LCL, UCL)²	GC (gestione clinica) % (x/N¹) (LCL, UCL)²
Senza occlusione (24 ore)	77,5% (62/80) (66,8, 86,1)	33,51 (65/194) (26,90, 40,62)

¹I pazienti non sottoposti a CTA e MRA a 24 ore sono stati esclusi da questa analisi.

²Intervalli di confidenza bilaterale al 95% secondo il metodo esatto di Clopper-Pearson.

Il secondo endpoint secondario di efficacia è stato la percentuale di pazienti con dispositivo di recupero Trevo che hanno conseguito la ricanalizzazione (TICI 2a o superiore). Questo endpoint è stato verificato anche tramite riesame di consenso da parte di almeno tre revisori.

	Dispositivo di recupero Trevo con esclusione di stenting carotideo concomitante % (x/N) (LCL, UCL)¹
Successi di rivascularizzazione (TICI ≥ 2a)	81,3% (78/96) (72,0, 88,5)

¹Intervalli di confidenza bilaterale al 95% secondo il metodo esatto di Clopper-Pearson.

Il terzo endpoint di efficacia è stato definito come la differenza tra risultati neurologici valutati secondo il punteggio NIHSS a 24 ore e dopo 5-7 giorni dalla randomizzazione tra trattamento con dispositivo di recupero Trevo più gestione clinica e gruppo di controllo GC (gestione clinica).

NIHSS	Dispositivo di recupero Trevo con esclusione di stenting carotideo concomitante Media ± DS (N) Mediana (min, max) (LCL, UCL)²	GC (gestione clinica) Media ±DS (N) Mediana (min, max) (LCL, UCL)²
NIHSS (24 ore)	14,23 ± 9,23 (96) 14,00 (1, 42) (12,36, 16,10)	16,19 ± 7,77 (240) 16 (0, 42) (15,20, 17,18)
NIHSS (5-7 giorni)¹	13,02 ± 12,16 (94) 12,00 (0, 42) (10,53, 15,51)	15,76 ± 11,49 (237) 15 (0, 42) (14,29, 17,23)

¹I pazienti senza punteggio NIHSS sono stati esclusi da questa analisi. Ai pazienti deceduti prima della dimissione è stato assegnato un punteggio NIHSS di 42.

²Limiti di confidenza bilaterale al 95% per approssimazione normale.

La seguente tabella riassume tutti gli effetti indesiderati occorsi nei 90 giorni successivi alla randomizzazione ai pazienti nella coorte del dispositivo di recupero Trevo, utilizzando la categorizzazione adottata nello studio MR CLEAN. In tutte le analisi di sicurezza sono stati inclusi pazienti sottoposti al dispositivo di recupero Trevo, con o senza stent carotideo.

Classe MR CLEAN	Coorte del dispositivo di recupero Trevo FDA 120 soggetti con 189 eventi % (x/N) [LCL, UCL]¹ Numero di eventi	GC (gestione clinica) 249 soggetti con 331 eventi % (x/N) [LCL, UCL]¹ Numero di eventi
Ictus ischemico	2,5% (3/120) [0,5%, 7,1%] 3	0,8% (2/249) [0,1%, 2,9%] 2
Emorragia sintomatica intracranica	7,5% (9/120) [3,5%, 13,8%] 9	6,8% (17/249) [4,0%, 10,7%] 17
Emorragia extracranica	2,5% (3/120) [0,5%, 7,1%] 3	4,4% (11/249) [2,2%, 7,8%] 11
Ischemia cardiaca	0	2,0% (5/249) [0,7%, 4,6%] 5
Reazione allergica	1,7% (2/120) [0,2%, 5,9%] 2	0,4% (1/249) [0,0%, 2,2%] 1
Polmonite	18,3% (22/120) [11,9%, 26,4%] 24	19,3% (48/249) [14,6%, 24,7%] 52
Altra infezione	23,3% (28/120) [16,1%, 31,9%] 34	13,7% (34/249) [9,6%, 18,6%] 41
Altra complicanza	47,5% (57/120) [38,3%, 56,8%] 89	38,6% (96/249) [32,5%, 44,9%] 154
Progressione dell'ictus	20,8% (25/120) [14,0%, 29,2%] 25	18,9% (47/249) [14,2%, 24,3%] 48

¹Intervalli di confidenza bilaterale al 95% secondo il metodo esatto di Clopper-Pearson

La seguente tabella riassume tutti gli effetti indesiderati dello studio MR CLEAN occorsi nei 90 giorni successivi alla randomizzazione, per la coorte FDA, secondo la codifica MeDRA.

Effetti indesiderati dello studio MR CLEAN codificati secondo MeDRA versione 18.0 per la coorte FDA oltre l'1% di frequenza

Termine MedDRA preferito	Coorte del dispositivo di recupero Trevo™ FDA (N=120) Pazienti con eventi (%)	Controllo (N=249) Pazienti con eventi (%)
Ictus in evoluzione	19 (15,8%)	41 (16,5%)
Emorragia intracranica	13 (10,8%)	20 (8,0%)
Infezione dell'apparato urinario	11 (9,2%)	17 (6,8%)
Fibrillazione atriale	10 (8,3%)	10 (4,0%)
Piressia	6 (5,0%)	6 (2,4%)
Scompenso neurologico	6 (5,0%)	6 (2,4%)
Polmonite da aspirazione	5 (4,2%)	8 (3,2%)
Delirio	4 (3,3%)	6 (2,4%)
Innesto osseo	4 (3,3%)	1 (0,4%)
Insufficienza cardiaca	3 (2,5%)	7 (2,8%)
Diarrea	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Urosepsi	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Caduta	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Cefalea	3 (2,5%)	1 (0,4%)
Ictus ischemico	3 (2,5%)	1 (0,4%)
Arresto cardiaco	2 (1,7%)	0
Reazioni di ipersensibilità	2 (1,7%)	1 (0,4%)
Infezione da Clostridium difficile	2 (1,7%)	0
Gotta	2 (1,7%)	3 (1,2%)
Dissecazione carotidea	2 (1,7%)	0
Epilessia	2 (1,7%)	3 (1,2%)
Depressione	2 (1,7%)	4 (1,6%)
Ritenzione urinaria	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Embolia polmonare	2 (1,7%)	6 (2,4%)
Ematoma	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Anemia	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Bradicardia	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Convulsioni	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Insufficienza respiratoria	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Intubazione gastrointestinale	1 (0,8%)	5 (2,0%)
Ipotensione	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Flebite	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Vasospasmo	1 (0,8%)	0
Aritmia	0	3 (1,2%)
Ischemia miocardica	0	3 (1,2%)
Insufficienza renale	0	3 (1,2%)
Trombosi venosa profonda	0	3 (1,2%)

Studio TREVO 2 di supporto all'indicazione per l'uso 2

Lo studio clinico TREVO 2 (Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke) (Rivascolarizzazione con trombectomia di estese occlusioni vascolari nell'ictus ischemico acuto) ha valutato la sicurezza e l'efficacia del dispositivo di recupero Trevo rispetto al dispositivo di recupero Merci™. Centosettantotto (178) pazienti sono stati arruolati e randomizzati per il trattamento con dispositivo di recupero Trevo (N = 88) o dispositivo di recupero Merci (N=90). I criteri chiave di inclusione sono stati: pazienti con estesa occlusione vascolare non eleggibili o non responsivi al trattamento endovenoso con attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA I.V.) che potevano essere trattati entro 8 ore dall'insorgenza dei sintomi di ictus; età 18-85; 8≤ NIHSS ≤29; e conferma angiografica di estesa occlusione vascolare persistente a carico di carotide interna, arteria cerebrale media (segmenti M1 e/o M2), arterie basilari e/o vertebrali. I criteri chiave di esclusione sono stati: stenosi in un vaso prossimale che richiede trattamento o che impedisce l'accesso al trombo con il dispositivo di studio assegnato.

L'endpoint primario di efficacia è stato la rivascolarizzazione, definita come flusso di punteggio TICl almeno pari a 2, rilevato da un Laboratorio Centralizzato, dopo applicazione del dispositivo assegnato. I pazienti a cui il Laboratorio Centralizzato ha assegnato un punteggio TICl 2a al baseline e i pazienti mai sottoposti a trattamento con il dispositivo sono stati esclusi dalle analisi mostrate nella tabella seguente.

L'endpoint primario di sicurezza è stato l'incidenza di effetti indesiderati gravi correlati alla procedura (PRSAE) nelle 24 ore successive alla procedura, definiti come: perforazione vascolare o dissezione arteriosa intramurale, emorragia cerebrale sintomatica (sICH), embolizzazione in un'area precedentemente indenne, complicanze al sito di accesso che abbiano richiesto la riparazione chirurgica o una trasfusione di sangue, decesso nelle 24 ore, guasto del dispositivo (rottura in vivo) o qualsiasi altra complicanza giudicata come correlata alla procedura dalla Commissione per gli eventi clinici.

Endpoint dello studio TREVO 2 (Pazienti con punteggio TICl 0 o 1 alla baseline, tentativo di studio dispositivo)

Endpoint	Trevo N=79 punti	Merci N=81 punti	Differenza [95% IC] ^a	Valore p
Endpoint primario di efficacia				
Successi di rivascolarizzazione post-dispositivo (TICl ≥ 2a) <i>Qualsiasi terapia aggiuntiva utilizzata considerata come non andata a buon fine</i>	79,7% (63/79)	49,4% (40/81)	30,4%	<0,0001 ^c
[95% Inter. Conf.] ^a	[69,2%, 88,0%]	[38,1%, 60,7%]	[15,0%, 44,1%]	<0,0001 ^d
Successi di rivascolarizzazione post-dispositivo (TICl ≥ 2a) <i>Qualsiasi trattamento di trombolisi I.A. considerato come non andato a buon fine</i>	87,3% (69/79)	58,0% (47/81)	29,3%	<0,0001 ^c
[95% Inter. Conf.] ^a	[78,0%, 93,8%]	[46,5%, 68,9%]	[15,0%, 42,4%]	<0,0001 ^d
Endpoint primario di sicurezza				
Eventi composti	13,9% (11/79)	23,5% (19/81)	-9,5% [-22,1%, 2,8%]	0,1567 ^e
[95% Inter. Conf.] ^a	[7,2%, 23,6%]	[14,8%, 34,2%]		
Perforazione del vaso	0,0% (0/79)	9,9% (8/81)	-9,9% [-18,5%, -3,9%]	
Dissezione arteriosa intramurale	0,0% (0/79)	1,2% (1/81)	-1,2% [-6,7%, 3,5%]	
ICH sintomatica	5,1% (4/79)	9,9% (8/81)	-4,8% [-14,1%, 3,8%]	
Embolizzazione di una area precedentemente indenne	7,6% (6/79)	4,9% (4/81)	2,7% [-5,6%, 11,4%]	
Complicanza al sito di accesso che esige riparazione chirurgica o trasfusione di sangue	1,3% (1/79)	0,0% (0/81)	1,3% [-3,3%, 6,9%]	
Mortalità entro le 24 ore	1,3% (1/79)	0,0% (0/81)	1,3% [-3,3%, 6,9%]	
Guasto del dispositivo in vivo	0,0% (0/79)	0,0% (0/81)	0,0% [-4,6%, 4,6%]	
Altri PR-EIG	0,0% (0/79)	0,0% (0/81)	0,0% [-4,6%, 4,6%]	
mRS 0-2 a 90 giorni	38,2% (29/76)	17,9% (14/78)	20,2% [6,4%, 34,1%]	0,0068 ^e

a: Intervalli di confidenza esatti di Clopper-Pearson su singole proporzioni; b: Intervalli di confidenza esatti sulle differenze in proporzioni calcolate con StatXact versione 8; c: Ipotesi di non inferiorità tramite il metodo di Blackwelder con margine di non inferiorità del 10%; d: Test esatto di superiorità di Fisher monolaterale; e: Test esatto di Fisher bilaterale.

GARANZIA

Stryker Neurovascular garantisce che questo strumento è stato progettato e costruito con cura ragionevole. **La presente garanzia sostituisce ed esclude tutte le altre garanzie non espressamente stabilite nella presente, siano esse esplicite o implicite ai sensi di legge o altrimenti, compresa, in modo non esclusivo, qualsiasi garanzia implicita di commerciabilità o idoneità a uno scopo particolare.** Le condizioni di trattamento, conservazione, pulizia e sterilizzazione di questo strumento, nonché altri fattori relativi al paziente, alla diagnosi, al trattamento, agli interventi chirurgici e altri elementi al di là del controllo di Stryker Neurovascular, influiscono direttamente sullo strumento stesso e sui risultati del suo impiego. L'obbligo di Stryker Neurovascular in base alla presente garanzia è limitato alla riparazione o sostituzione di questo strumento. Stryker Neurovascular non potrà essere ritenuta responsabile di perdite, spese o danni diretti o indiretti, derivanti direttamente o indirettamente dall'uso di questo strumento. Stryker Neurovascular non si assume, né autorizza alcuno ad assumersi a suo nome, alcun altro tipo di obbligo o responsabilità in relazione a questo strumento. **Stryker Neurovascular non si assume alcuna responsabilità per strumenti riutilizzati, ritrattati o risterilizzati e non offre alcuna garanzia, né implicita né esplicita, inclusa, in modo non limitativo, ogni garanzia di commerciabilità o di idoneità a scopo particolare, per tali strumenti.**

Trevo NXT™ ProVue trombusverwijderaar

ONLY

Let op: De Amerikaanse federale wetgeving bepaalt dat dit hulpmiddel slechts door of namens een arts kan worden gekocht.

WAARSCHUWING

De inhoud is gesteriliseerd volgens een ethyleenoxide(E0)-proces en wordt STERIEL geleverd. Niet gebruiken indien de steriele barrière is beschadigd. Neem contact op met uw Stryker Neurovascular-vertegenwoordiger als er schade wordt aangetroffen.

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw gebruiken, verwerken of steriliseren. Opnieuw gebruiken, verwerken of steriliseren kan de structurele integriteit van het hulpmiddel aantasten en/of het defect raken van het hulpmiddel tot gevolg hebben, hetgeen kan resulteren in letsel, ziekte of de dood van de patiënt. Opnieuw gebruiken, verwerken of steriliseren brengt tevens het gevaar van verontreiniging van het hulpmiddel met zich mee en/of kan infectie of kruisinfectie van de patiënt veroorzaken, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, overdracht van (een) besmettelijke ziekte(s) tussen patiënten. Verontreiniging van het hulpmiddel kan letsel, ziekte of de dood van de patiënt veroorzaken.

Werp dit product en het verpakkingsmateriaal na gebruik weg volgens het hiervoor geldende beleid van de instelling en de overheid.

BESCHRIJVING VAN HULPMIDDEL

De trombusverwijderaar bestaat uit een flexibele, taps toelopende kern met een gevormd gedeelte aan het distale uiteinde. De platinamarkeringen aan het distale uiteinde zorgen voor fluoroscopische visualisering. Bovendien is het gevormde deel radiopaak. De afmetingen van de trombusverwijderaar zijn aangegeven op het productetiket. De leveringsdraad van de trombusverwijderaar heeft een hydrofiele coating op de distale 101 cm om frictie tijdens het gebruik te reduceren. De trombusverwijderaar heeft een hulsmarkering die aangeeft hoe dicht de tip van de trombusverwijderaar bij de microkathetertip is. Een met de trombusverwijderaar meegeleverd torsie-instrument maakt het hanteren en terugtrekken gemakkelijker. De trombusverwijderaar wordt geleverd in een inbrenginstrument om de trombusverwijderaar te kunnen inbrengen in een microkatheter.

Informatie voor de gebruiker

De Trevo NXT ProVue trombusverwijderaar mag alleen gebruikt worden door artsen met een opleiding in endovasculaire interventieprocedures.

Inhoud

Eén (1) Trevo NXT ProVue trombusverwijderaar

Eén (1) torsie-instrument

Eén (1) inbrenginstrument

Compatibiliteit

Maat trombus-verwijderaar	Trevo Pro14-microkatheter, binnendiameter 0,017 inches (0,43 mm)	Trevo Trak 21-microkatheter, binnendiameter 0,021 inches (0,53 mm)	Trevo™ Pro18-microkatheter, binnendiameter 0,021 inches (0,53 mm)	Excelsior® XT-27®-microkatheter (REF XT275081), binnendiameter 0,027 inches (0,69 mm)	Aanbevolen minimale binnendiameter bloedvat (mm)
Trevo NXT 3x32	✓	✓	✓	✓	1,4
Trevo NXT 4x28		✓	✓	✓	
Trevo NXT 4x41		✓	✓	✓	
Trevo NXT 6x37		✓	✓	✓	2,5

De trombusverwijderaar is niet compatibel met andere microkatheters. De trombusverwijderaar functioneert mogelijk minder goed bij gebruik van andere microkatheters.

Ballongeleidingskatheters en aspiratiekatheters (in de handel verkrijgbare aspiratiekatheters met minimale binnendiameter van 0,058 inches (1,47 mm)) worden aanbevolen voor gebruik tijdens de verwijdering van de trombus.

BEOOGD GEBRUIK/INDICATIES VOOR GEBRUIK

- De Trevo trombusverwijderaar is geïndiceerd voor het herstellen van de bloedstroom in de neurovasculatuur door trombusverwijdering ter behandeling van een acute ischemische beroerte, om beperkingen te reduceren bij patiënten met aanhoudende grotebloedvatocclusie in de proximale anterieure circulatie of infarcten met kleinere kern die eerst intraveneus weefselplasminogeenactivator (IV t-PA) hebben ontvangen. Endovasculaire therapie met het instrument moet binnen 6 uur na aanvang van de symptomen worden begonnen.
- De Trevo trombusverwijderaar is geïndiceerd voor gebruik bij het herstel van de bloedstroom in de neurovasculatuur binnen 8 uur na aanvang van de symptomen, door trombus te verwijderen bij patiënten die een ischemische beroerte hebben gehad. Patiënten die niet in aanmerking komen voor intraveneus weefselplasminogeenactivator (IV t-PA) en patiënten die niet op IV t-PA-behandeling reageren, komen in aanmerking voor behandeling.
- De Trevo trombusverwijderaar is geïndiceerd voor gebruik bij het herstel van de bloedstroom in de neurovasculatuur door trombusverwijdering ter behandeling van een acute ischemische beroerte, om beperkingen te reduceren bij patiënten met aanhoudende grotebloedvatocclusie in de proximale anterieure circulatie van de a. carotis interna of segmenten van de a. cerebri media (MCA)-M1-segmenten met kleinere kerninfarcten (0-50 cc voor leeftijden <80 jaar, 0-20 cc voor leeftijden ≥80 jaar). Endovasculaire therapie met het instrument moet beginnen binnen 6-24 uur na 'last-seen-well' bij patiënten die niet in aanmerking komen voor intraveneus weefselplasminogeenactivator (IV t-PA) of die niet op IV t-PA reageren.

CONTRA-INDICATIES

Geen bekend.

WAARSCHUWINGEN

SPECIEFIEKE WAARSCHUWINGEN VOOR INDICATIE 1

- De veiligheid en werkzaamheid van de Trevo trombusverwijderaars voor het reduceren van beperkingen zijn niet bewezen voor patiënten met grote kerninfarcten (d.w.z. ASPECTS ≤ 7). Bij deze patiënten kunnen risico's zoals intracerebrale bloeding groter zijn.
- De veiligheid en werkzaamheid van de Trevo trombusverwijderaars voor het reduceren van beperkingen zijn niet bewezen voor patiënten met occlusies in de posterieure circulatie (zoals in de basilaire en vertebrale arteriën) of voor meer distale occlusies in de anterieure circulatie.

SPECIEFIEKE WAARSCHUWINGEN VOOR INDICATIE 2

- Om de kans op bloedvatletsel te beperken is het belangrijk de trombusverwijderaar af te stemmen op de bloedvatdiameter op de beoogde gebruikslocatie.

SPECIEFIEKE WAARSCHUWINGEN VOOR INDICATIE 3

- De veiligheid en werkzaamheid van de Trevo trombusverwijderaars voor het reduceren van beperkingen zijn niet bewezen voor patiënten met grote kerninfarcten (d.w.z. ASPECTS ≤ 7). Bij deze patiënten kunnen risico's zoals intracerebrale bloeding groter zijn.
- De veiligheid en werkzaamheid van de Trevo trombusverwijderaars voor het reduceren van beperkingen zijn niet bewezen voor patiënten met occlusies in de posterieure circulatie (zoals in de basilaire en vertebrale arteriën) of voor meer distale occlusies in de anterieure circulatie.
- Gebruikers moeten de analysetechnieken van hun beeldvormingssoftware valideren om zeker te zijn van robuuste en consistente resultaten voor het beoordelen van de grootte van een kerninfarct.

ALGEMENE WAARSCHUWINGEN BIJ ALLE INDICATIES

- De toediening van IV t-PA moet binnen het momenteel goedgekeurde venster geschieden.
- Houd u aan de volgende aanbevelingen om de kans op bloedvatbeschadiging te reduceren:
 - Doe niet meer dan zes (6) verwijderingspogingen in hetzelfde bloedvat met trombusverwijderaars.
 - Laat de trombusverwijderaar in het bloedvat op zijn plaats wanneer u een microkatheter verwijdt of vervangt.
- Houd u aan de volgende aanbevelingen om de kans op knikken/breken te beperken:
 - Positioneer de marker van de microkatheter of de aspiratiekatheter over het proximale deel van de trombusverwijderaar onmiddellijk nadat de trombusverwijderaar uit de huls is. Behoud deze positie tijdens manipulatie en intrekking.
 - De trombusverwijderaar niet roteren of draaien.
 - Voorzichtig bij het passeren van de trombusverwijderaar door arteriën met stent.
- De trombusverwijderaar is een delicaat instrument dat voorzichtig moet worden behandeld. Inspecteer het instrument voor, en zo mogelijk tijdens gebruik op beschadigingen. Gebruik geen instrumenten die tekenen van beschadiging vertonen. Beschadigingen kunnen ertoe leiden dat het instrument niet functioneert en kunnen complicaties veroorzaken.
- De trombusverwijderaar niet opvoeren of terugtrekken bij weerstand of bij significant vasospasme. Het bewegen of draaien tegen weerstand of significant vasospasme in kan het bloedvat en het instrument beschadigen. Beoordeel de oorzaak van de weerstand met behulp van de fluoroscoop en voer het instrument zo nodig terug in de huls om het terug te trekken.

- Draai de trombusverwijderaar niet als hij moeilijk uit het bloedvat terug te trekken is. Voer de microkatheter of aspiratiekatheter op over de trombusverwijderaar en verwijder de hulpmiddelen als een eenheid. Als u overmatige weerstand voelt bij het terugtrekken van de trombusverwijderaar in de microkatheter, overweeg dan deze te vervullen voor een aspiratiekatheter met een grotere diameter. Trek de trombusverwijderaar en de katheter met de grotere diameter voorzichtig terug als een eenheid.
- Dien anticoagulantia en trombocytenaggregatiemmers toe volgens de standaard richtlijnen van uw instelling.
- Geopende of beschadigde verpakkingen niet gebruiken.
- Trombusverwijderaar niet blootstellen aan organische oplosmiddelen.

VOORZORGSMAATREGELEN

- Koel, droog en donker bewaren.
- Gebruiken vóór de uiterste gebruiksdatum.
- Blootstelling aan temperaturen boven de 54 °C (130 °F) kan het instrument en de accessoires beschadigen. Niet autoclavieren.
- Gebruik de trombusverwijderaar in combinatie met fluoroscopische beeldvorming en adequate anticoagulantia.
- Handhaaf een constante infusie van een geschikte spoeloplossing door alle katheterlumens om de vorming van trombi en contrastmiddelkristallen te voorkomen.
- Gebruikers dienen alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te treffen om de röntgenstralingsdosis voor de patiënt en henzelf te beperken door gebruik te maken van afdoende afscherming, beperken van de fluoroscopietijd en indien mogelijk het modificeren van röntgentechnische factoren.

COMPLICATIES

Procedures waarvoor percutane katheterintroductie nodig is moeten niet worden uitgevoerd door artsen die niet vertrouwd zijn met de mogelijke complicaties die kunnen optreden tijdens en na de procedure. Mogelijke complicaties zijn onder meer:

- luchtembolie
- hematoom of bloeding op de punctielocatie
- infectie
- distale embolisatie
- pijn/hoofdpijn
- vaatspasme
- trombose
- dissectie
- perforatie
- embolie
- acute occlusie
- ischemie
- intracranïële bloeding
- ontstaan van pseudoaneurysma
- neurologische deficits, waaronder beroerte
- overlijden

Het gebruik van dit hulpmiddel vereist fluoroscopie, wat risico's door blootstelling aan röntgenstraling met zich meebrengt voor artsen en patiënten. De risico's zijn onder andere:

- alopecie
- verbranding, variërend in ernst van rode huid tot ulceraties
- cataract
- vertraagde neoplasie

Melden van complicaties

Informeer onmiddellijk uw contactpersoon bij Stryker Neurovascular als een hulpmiddel defecten vertoont of als zich bij de patiënt een complicatie of letsel voordoet of wordt vermoed. Zorg ervoor dat u een verdacht product, de bijbehorende onderdelen en hun verpakking bewaart om terug te kunnen sturen naar Stryker Neurovascular.

LEVERING

De producten van Stryker Neurovascular zijn steriel en niet-pyrogeen in de ongeopende verpakking, die zo is ontworpen dat de steriliteit gehandhaafd blijft totdat de binnenste productverpakking wordt geopend of beschadigd raakt.

Niet gebruiken als de verpakking open of beschadigd is.

Niet gebruiken als de etikettering onvolledig of onleesbaar is.

Hantering en opslag

Koel, droog en donker bewaren.

BEDIENINGSINSTRUCTIES

Aanbevolen voorbereidingsprocedure

1. Spoel de verpakkingring van de trombusverwijderaar met zoutoplossing. Hydreer gedurende minimaal 2 minuten voor u de trombusverwijderaar uit de ring neemt. Houd de trombusverwijderaar gehydreerd.
2. Prepareer en plaats de ballongeleidekatheter of de geleidekatheter in de a. carotis interna, de a. carotis communis of de a. subclavia volgens de instructie op de katheterverpakking.
3. Verbind de draaibare hemostaseklep met de connector van de microkatheter.
4. Gebruik conventionele katheterisatietechnieken om de microkatheter in het doelbloedvat te plaatsen met behulp van een standaard neurovasculaire voerdraad. Plaats de tip van de microkatheter, als de anatomie dat toelaat, distaal van de trombus.
5. Neem de voerdraad uit de microkatheter. Injecteer contrastvloeistof via de microkatheter voor visualisatie van de distale vasculatuur. Spoel de microkatheter door.
6. Verwijder het inbrenginstrument en de voorgeladen trombusverwijderaar samen als eenheid uit de verpakkingring. Laat de trombusverwijderaar niet uit het inbrenginstrument steken of verder teruggetrokken in het inbrenginstrument.
7. Belangrijk: Breng het inbrenginstrument halverwege in in de draaibare hemostaseklep en gebruik een injectiespuit of infuusijs om het inbrenginstrument door te spoelen totdat zoutoplossing uit het proximale uiteinde van het inbrenginstrument komt. Als het inbrenginstrument niet goed wordt doorgespoeld, kan het moeilijk zijn de trombusverwijderaar door het inbrenginstrument op te voeren.
8. Plaats het inbrenginstrument in de connector van de microkatheter en draai de draaibare hemostaseklep stevig aan om het inbrenginstrument op zijn plaats te houden.
9. Voer de trombusverwijderaar op tot de helft van zijn lengte zich in de microkatheter bevindt. Verwijder het inbrenginstrument.

Aanbevolen verwijderprocedure

1. Ga verder met het opvoeren van de trombusverwijderaar in de microkatheter. Zodra de fluoro-saver markeringen op de proximale draad van de trombusverwijderaar de microkatheterconnector of het proximale uiteinde van de draaibare hemostaseklep bereiken, moet u de trombusverwijderaar onder fluoroscopische begeleiding opvoeren.
2. Voer de trombusverwijderaar op tot de distale tip op één lijn is met de distale tip van de microkatheter.
3. Trek de microkatheter terug terwijl u lichte voorwaartse druk uitoefent op de trombusverwijderaar om het gevormde gedeelte van de trombusverwijderaar in de prop te activeren. Plaats de markering van de microkathetertip over het proximale deel van de trombusverwijderaar.
4. Als u een aspiratiekatheter gebruikt, positioneer de aspiratiekatheter dan net proximaal van de microkathetertip. Verwijder vervolgens de microkatheter.

WAARSCHUWING: Houd om het risico op knikken/breken te verkleinen de markering van de microkatheter- of aspiratiekathetertip over het proximale deel van de trombusverwijderaar tijdens het manipuleren en terugtrekken van de trombusverwijderaar.

5. Breng na activeren van de trombusverwijderaar het uitvouwen van de steunen in beeld, en laat voldoende tijd om de prop in de trombusverwijderaar te laten integreren (ongeveer 5 minuten).
6. Als u een ballongeleidekatheter gebruikt, vul dan de ballon zo dat het bloedvat is afgesloten, zoals aangegeven op het etiket van de ballongeleidekatheter.
7. Als u een aspiratiekatheter gebruikt, positioneer de aspiratiekathetertipmarker dan over het proximale deel van de trombusverwijderaar bij het toepassen van aspiratie met behulp van een 60ml-spuit of een aspiratiepomp.
8. Positioneer en vergrendel het torsie-instrument op de draad van de trombusverwijderaar bij de draaibare hemostaseklep van de microkatheter of de aspiratiekatheter.
9. Blijf aspireren door de aspiratiekatheter terwijl de trombusverwijderaar en de aspiratiekatheter worden teruggetrokken als een eenheid.
10. Trek de trombusverwijderaar met de microkatheter of de aspiratiekatheter als eenheid langzaam terug naar de tip van de ballongeleidekatheter, onder toediening van aspiratie op de ballongeleidekatheter met een 60ml-spuit.

Opmerking: Aspiratie door de ballongeleidekatheter met een aspiratiepomp wordt niet aanbevolen.

11. Blijf krachtig aspireren tot de trombusverwijderaar met de microkatheter of aspiratiekatheter zijn teruggetrokken tot de connector van de begeleidingskatheter.

Opmerking: Als terugtrekken in de ballongeleidekatheter of geleidekatheter moeilijk gaat, laat de ballongeleidekatheter dan leeglopen en trek tegelijk alle instrumenten als eenheid door de huls. Verwijder zo nodig de huls.

12. Ontkoppel de ballongeleidekatheter en de draaibare hemostaseklep van de geleidekatheter en verwijder de trombusverwijderaar met de microkatheter of de aspiratiekatheter als eenheid uit de geleidekatheter.
13. Bevestig een 60ml-spuut aan de connector van de ballongeleidekatheter en aspireer.
14. Laat de ballon van de ballongeleidekatheter leeglopen.
15. Reinig het instrument met zoutoplossing. Inspecteer de trombusverwijderaar op beschadigingen. Gebruik de trombusverwijderaar niet opnieuw als de kerndraad, de gevormde sectie of het platina weefsel beschadigd lijkt. De trombusverwijderaar mag voor maximaal drie (3) verwijderingspogingen worden gebruikt, mits onbeschadigd. Een verwijderingspoging is een (1) cyclus van opvoeren en volledige terugtrekking.

KLINISCHE ONDERZOEKEN

Veiligheids- en werkzaamheidsinformatie

DAWN™-onderzoek ter ondersteuning van indicatie 3

DAWN (DWI) and CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention) was een prospectief, gerandomiseerd, multicenter, gecontroleerd onderzoek om de hypothese te testen dat trombectomie met een Trevo™ trombusverwijderaar plus medicamenteuze behandeling betere klinische resultaten oplevert na 90 dagen dan alleen medische behandeling bij geschikt geselecteerde testpersonen die een acuut cerebraal vasculair incident hebben ondervonden, wanneer de behandeling binnen 6-24 uur na last-seen-well wordt begonnen. In totaal 206 testpersonen werden in het onderzoek opgenomen op 26 onderzoekslocaties: 107 testpersonen (51,9%) werden random aan de behandelingsconditie toegewezen, 99 testpersonen (48,1%) werden aan de controleconditie toegewezen. De gemiddelde UW-mRS-waarden na 90 dagen waren 5,5 in de behandelingsconditie versus 3,4 in de controleconditie; het voor kerninfarct gecorrigeerde groepsverschil in naar utiliteit gewogen beperking was 2,0 (bij een 95% Bayesiaans geloofwaardigheidsinterval van 1,1 tot 3,0) en een a-posteriori waarschijnlijkheid van superioriteit > 0,9999. Behandeling met een Trevo trombusverwijderaar leidde tot hogere scores van functionele onafhankelijkheid (mRS 0-2) na 90 dagen, 48,6% versus 13,1%; het voor kerninfarct gecorrigeerd groepsverschil bedroeg 32,8% (bij een 95% Bayesiaans geloofwaardigheidsinterval van 21,1 tot 44,1%) en een a-posteriori waarschijnlijkheid van superioriteit > 0,9999. De frequentie van symptomatische intracraniele bloeding na 24 uur lag hoger bij patiënten die endovasculaire therapie kregen. Patiënten en/of hun wettelijk bevoegde vertegenwoordigers dienen van dit risico op de hoogte gesteld te worden tijdens het behandelingsbeslissingsproces. Het onzekerheidsniveau van de getoonde resultaten ligt hoger voor testpersonen in de groep 18-24 uur sinds last-seen-well.

Belangrijkste opnamecriteria

Patiënten met een acute ischemische beroerte met bevestigde occlusie van intracraniele a. carotis interna en/of M1 die niet op IV t-PA reageerden of daarvoor gecontra-indiceerd waren, behandeling binnen 6-24 uur na tijdstip van last-seen-well, baseline NIHSS ≥ 10, geïnformeerde toestemming gegeven en leeftijd 18 jaar of ouder; patiënten onder de 80 met een herseninfarctscore van 10 of hoger moeten gekoppeld zijn met een kernvolume van minder dan 51 ml. Bij patiënten van 80 jaar of ouder moet de infarctscore groter zijn dan 10 en het volume minder dan 21 ml zijn. Klinische kern-mismatch, gedefinieerd als de afwijking tussen baseline-infarctvolume (of kern) op CT of MRI en de totale omvang van het bedreigde hersenweefsel. Het infarctvolume werd beoordeeld met behulp van een diffusie-gewogen kernspintomogram (MRI) of een perfusie-CT, en gemeten met een van de commercieel beschikbare geautomatiseerde softwarepakketten (RAPID, IschemaView).

Belangrijkste uitsluitingscriteria

Snelle verbetering van de neurologische toestand naar een NIHSS < 10 of evidentie van bloedvatrekanalisatie voor de randomisatie; arteriële bloeddruk > 185/110 mmHg; laboratoriumevidentie van elektrolyt-onbalans (i.e. natrium < 130 mmol/L, kalium < 3 mEq/L of > 6 mEq/L); laboratoriumevidentie van nierinsufficiëntie (i.e. serumcreatinine > 3,0 mg/dL (264 µmol/L); laboratoriumevidentie van coagulatieafwijkingen (i.e. bloedplaatjes < 50.000/uL, APTT > 3 x normaal of INR > 3,0, indien Xa inhibitor 24-48 uur geleden is gegeven, moet PTT normaal zijn); laboratoriumevidentie van bloeding (i.e. hemoglobine < 7 mmol/L).

Het primaire eindpunt was de beperking na 90 dagen, beoordeeld aan de hand van de gemodificeerde Rankin-schaal (mRS). Het secundaire doel was het leveren van evidentie dat endovasculaire reperfusie met een Trevo trombusverwijderaar samenhangt met een significante reductie in de mediane infarctgrootte vergeleken met de controlegroep 24 (-6/+24) uur na randomisatie. De secundaire eindpunten omvatten een gedeelte van de testpersonen met goede functionele uitkomsten na 90 dagen (mRS van 0-2); een gedeelte van de testpersonen met NIHSS-afname van ≥ 10 punten van de baseline of een NIHSS-score van 0 of 1; verschil in mortaliteit ongeacht oorzaak tussen behandelingsconditie en controleconditie; verschil in mediane finale infarctgrootte na 24 uur; verschil in revascularisatie na 24 uur; en reperfusie volgens TICI >2b.

De veiligheidsuitkomsten omvatten incidentie van infarctgerelateerde mortaliteit na 90 dagen; incidentie van SICH, neurologische verslechtering, proceduregerelateerde en instrumentgerelateerde ernstige complicaties.

90-dagen gemodificeerde Rankin-schaal ITT-populatie

Gemodificeerde Rankin-schaal (mRS)	Behandelingsconditie N=107	Controleconditie N=99
0 - geen symptomen / UW = 10	9,3% (10/107)	4,0% (4/99)
1 - geen significante beperkingen / UW = 9,1	22,4% (24/107)	5,1% (5/99)
2 - lichte beperking / UW = 7,6	16,8% (18/107)	4,0% (4/99)
3 - matige beperking / UW = 6,5	13,1% (14/107)	16,2% (16/99)
4 - vrij ernstige beperking / UW = 3,3	13,1% (14/107)	34,3% (34/99)
5 - ernstige beperking / UW = 0	6,5% (7/107)	18,2% (18/99)
6 - overleden / UW = 0	18,7% (20/107)	18,2% (18/99)
90-dagen mRS [0-2]	48,6% (52/107)	13,1% (13/99)
90-dagen gewogen mRS*		
Gemiddelde ± SD (N)	5,5 ± 3,8 (107)	3,4 ± 3,1 (99)
Mediaan (Q1, Q3)	6,5 (0,0, 9,1)	3,3 (0,0, 6,5)
Bereik (min, max)	(0,0; 10,0)	(0,0; 10,0)
[95% Betr. Interval]†	[4,8; 6,3]	[2,7; 4,0]
†Door normaalapproximatie		
*mRS = (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6) werd een corresponderende numerieke waarde toegewezen = (10; 9,1; 7,6; 6,5; 3,3; 0,0) die de klinische bruikbaarheid weergeeft		

Co-primaire uitkomsten ITT-populatie

Uitkomst	Interventie (N=107)	Controle (N=99)	Gemiddeld absoluut verschil (95% BI)	A-posteriori gemiddelde voordeel, kern-gecorrigeerd (95% geloofwaardig- heidsinterval)*	Waarschijn- heid van superioriteit
Naar utiliteit gewogen mRS- gemiddelde (SD)	5,5 (3,8)	3,4 (3,1)	2,1 (1,2; 3,1)	2,0 (1,1; 3,0)	> 0,9999†
Functionele onafhankelijkheid (mRS 0-2)	48,6%	13,1%	35,5% (23,9%, 47,0%)	32,8% (21,1%, 44,1%)	> 0,9999

*Geschat aan de hand van het Bayesiaanse algemene lineaire model, gecorrigeerd voor kerninfarct
†De algehele waarschijnlijkheid van een instrumentvoordeel wordt zodoende het gemiddelde van de voordeelwaarschijnlijkheden voor de aangerekende datasets, gewogen naar de aanrekeningswaarschijnlijkheden van die datasets. Deze waarschijnlijkheid bedraagt 0,999986.

Het tweede secundaire werkzaamheidseindpunt was een NIHSS-afname van ≥ 10 punten van de baseline, of een NIHSS van 0 of 1.

Vroege neurologische respons op dag 5-7/ontslag

Uitkomst	Interventie N=107	Controle N=99	Gemiddeld absoluut verschil (95% BI)	Risicoverhouding (95% BI)	p-waarde
Vroege respons†	47,7%	19,2%	28,5% (16,2%, 40,7%)	2,5 (1,6, 3,9)	< 0,001

†Gedefinieerd als NIHSS-afname van ≥ 10 punten t.o.v. de baseline of NIHSS 0 of 1 op dag 5-7 of ontslag (wat het eerste optrad). De p-waarde werd niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

De secundaire werkzaamheidsuitkomst was de revascularisatie na 24 uur, gedefinieerd als de aanwezigheid van gedeeltelijke of volledige rekanalisatie.

Revascularisatie na 24 uur

	Totaal N=206	Behandelings- conditie N=107	Controle- conditie N=99	Verskil [95% CI]	p-waarde
Verskil in revascularisatie na 24 (-6/+24) uur na randomisatie.	58,7% (121/206)	76,6% (82/107)	39,4% (39/99)	37,2% [24,7%, 49,8%]	< 0,0001*

Revascularisatie na 24 uur was gedefinieerd als de aanwezigheid van gedeeltelijke of volledige rekanalisatie
a. t-test. De p-waarde was niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

Het primaire veiligheidseindpunt was de incidentie van infarctgerelateerde mortaliteit na 90 dagen. De secundaire veiligheidsuitkomsten voor zowel de behandelingsconditie als de controleconditie zijn de incidentie van SICH volgens ECASS-definitie binnen 24 (-6/+24) uur na randomisatie (tijdstip nul) en de incidentie van neurologische verslechtering van de baseline NIHSS-score tot aan dag 5-7/ontslag (wat het eerste optrad) na randomisatie. Neurologische verslechtering was gedefinieerd als een toename van ≥ 4 punten in NIHSS-score ten opzichte van de baseline.

Infarctgerelateerde mortaliteit na 90 dagen

	Totaal N=206	Behandelings- conditie N=107	Controle- conditie N=99	Verskil [95% CI] ¹	p-waarde
Incidentie van alle infarctgerelateerde mortaliteit na 90 dagen	17,0% (35/206)	15,9% (17/107)	18,2% (18/99)	-2,3% [-12,6%, 8,0%]	0,7126 ^a

¹Door normaalapproximatie

a. t-test. De p-waarde was niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

De secundaire veiligheidsuitkomsten voor zowel de behandelingsconditie als de controleconditie zijn de incidentie van SICH volgens ECASS III-definitie binnen 24 (-6/+24) uur na randomisatie (tijdstip nul).

Incidentie van SICH volgens CEC-beoordeling

	Totaal N=206	Behandelings- conditie N=107	Controle- conditie N=99	Verskil [95% CI] ¹	p-waarde
SICH na 24 (-6/+24) uur na randomisatie	4,4% (9/206)	5,6% (6/107)	3,0% (3/99)	2,6% [-2,9%, 8,1%]	0,5011 ^a

¹Door normaalapproximatie

a. Fishers exact-test. De p-waarde was niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

Incidentie van neurologische verslechtering was gedefinieerd als een toename van ≥ 4 punten in NIHSS-score ten opzichte van de baseline op dag 5-7/ontslag na randomisatie (tijdstip nul).

Incidentie van neurologische verslechtering volgens CEC-beoordeling

	Totaal N=206	Behandelings- conditie N=107	Controle- conditie N=99	Verskil [95% CI] ¹	p-waarde
Incidentie van neurologische verslechtering tussen baseline en dag 5 tot 7/ontslag	19,9% (41/206)	14,0% (15/107)	26,3% (26/99)	-12,2% [-23,1%, -1,4%]	0,0358 ^a

¹Door normaalapproximatie

a. t-test. De p-waarde was niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

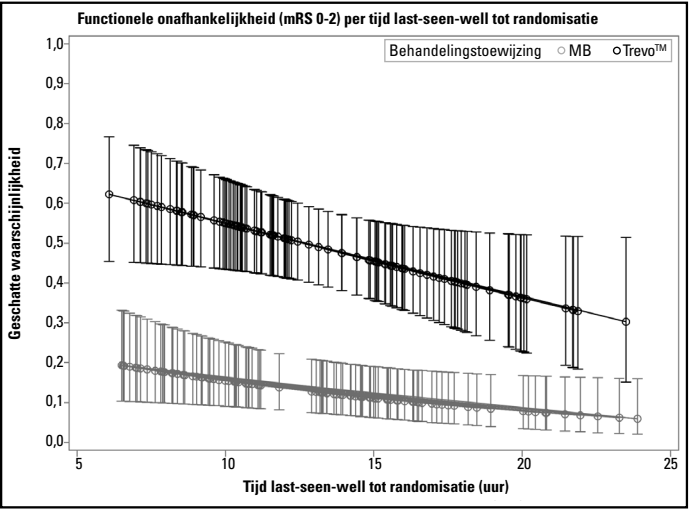
Functionele onafhankelijkheid (90-dagen mRS 0-2) subgroepen volgens tijd.

TLSW-intervallen	Behandeling	Controle	Verskil	p-waarde
6-9 uur	50,0% (9/18)	14,3% (3/21)	35,7% [8,2%, 63,2%]	0,0346 ^a
9-12 uur	58,1 % (18/31)	25,0% (6/24)	33,1% [8,5%, 57,6%]	0,0273 ^a
6-12 uur totaal	55,1% (27/49)	20,0% (9/45)	35,1% [16,9%, 53,3%]	0,0006 ^a
12-15 uur	37,5% (6/16)	9,1% (2/22)	28,4% [1,8%, 55,0%]	0,0498 ^a
15-18 uur	50,0% (13/26)	5,3% (1/19)	44,7% [23,1%, 66,4%]	0,0025 ^a
18-21 uur	36,4% (4/11)	0,0% (0/8)	36,4% [7,9%, 64,8%]	0,1032 ^a
21-24 uur	40,0% (2/5)	20,0% (1/5)	20,0% [-35,4%, 75,4%]	1,0000 ^a
12-24 uur totaal	43,1% (25/58)	7,4% (4/54)	35,7% [21,2%, 50,2%]	< 0,0001 ^a

a. Fishers exact-test

* Een hoger niveau van onzekerheid in de getoonde resultaten voor testpersonen in de groep 18-24 uur sinds last-seen-well.

De p-waarde was niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.



In onderstaande tabel zijn alle ernstige en niet-ernstige ongewenste voorvallen samengevat voor alle testpersonen in de controlegroep en de behandelingsgroep per MedDRA Dictionary systeemorgaanklasse (SOC).

MedDRA*System Organ Class	Behandelingsconditie N=107						Controleconditie N=99					
	Ernstige ongewenste voorvallen	Testpersonen met ernstige ongewenste voorvallen	Niet-ernstige ongewenste voorvallen	Testpersonen met niet-ernstige ongewenste voorvallen	Totaal ongewenste voorvallen	Testpersonen met totaal OV	Ernstige ongewenste voorvallen	Testpersonen met ernstige ongewenste voorvallen	Niet-ernstige ongewenste voorvallen	Testpersonen met niet-ernstige ongewenste voorvallen	Totaal ongewenste voorvallen	Testpersonen met totaal OV
Enig ongewenst voorval (OV)	65	41 (38,3%)	476	102 (95,3%)	541	103 (96,3%)	83	47 (47,5%)	473	91 (91,9%)	556	91 (91,9%)
Stoornissen in bloed- en lymfesysteem	0	0	11	10 (9,3%)	11	10 (9,3%)	1	1 (1,0%)	8	8 (8,1%)	9	8 (8,1%)
Hartstoornissen	8	7 (6,5%)	37	29 (27,1%)	45	33 (30,8%)	6	5 (5,1%)	29	24 (24,2%)	35	28 (28,3%)
Endocriene stoornissen	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	0	0	0	0
Oogaandoeningen	1	1 (0,9%)	0	0	1	1 (0,9%)	0	0	2	2 (2,0%)	2	2 (2,0%)
Gastro-intestinale stoornissen	7	6 (5,6%)	42	30 (28,0%)	49	34 (31,8%)	12	11 (11,1%)	38	28 (28,3%)	50	34 (34,3%)
Algemene stoornissen en condities van de toedieningslocatie	0	0	22	18 (16,8%)	22	18 (16,8%)	0	0	17	15 (15,2%)	17	15 (15,2%)
Hepatobiliaire stoornissen	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0%)	1	1 (1,0%)
Stoornissen van het immuunsysteem	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0%)	1	1 (1,0%)
Infecties en besmettingen	6	6 (5,6%)	46	34 (31,8%)	52	38 (35,5%)	7	7 (7,1%)	54	41 (41,4%)	61	43 (43,4%)
Letsel, vergiftiging en procedurele complicaties	2	2 (1,9%)	8	7 (6,5%)	10	9 (8,4%)	2	2 (2,0%)	8	6 (6,1%)	10	7 (7,1%)
Onderzoeken	0	0	5	5 (4,7%)	5	5 (4,7%)	0	0	10	10 (10,1%)	10	10 (10,1%)
Metabolisme en voedingsstoornissen	0	0	76	47 (43,9%)	76	47 (43,9%)	0	0	62	34 (34,3%)	62	34 (34,3%)
Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen	0	0	11	10 (9,3%)	11	10 (9,3%)	2	2 (2,0%)	22	15 (15,2%)	24	16 (16,2%)
Neoplasmata goedaardig, kwaadaardig en ongespecificeerd	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	0	0	0	0
Aandoeningen van het zenuwstelsel	21	21 (19,6%)	95	63 (58,9%)	116	71 (66,4%)	34	30 (30,3%)	88	53 (53,5%)	122	66 (66,7%)
Psychiatrische stoornissen	1	1 (0,9%)	26	24 (22,4%)	27	24 (22,4%)	2	2 (2,0%)	30	27 (27,3%)	32	28 (28,3%)
Aandoeningen van nieren en urinewegen	0	0	18	15 (14,0%)	18	15 (14,0%)	1	1 (1,0%)	19	14 (14,1%)	20	15 (15,2%)
Aandoeningen van het voortplantingssysteem en borsten	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	2	2 (2,0%)	2	2 (2,0%)
Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen	14	11 (10,3%)	33	28 (26,2%)	47	33 (30,8%)	11	9 (9,1%)	42	34 (34,3%)	53	37 (37,4%)
Aandoeningen van huid en subcutaan weefsel	0	0	3	3 (2,8%)	3	3 (2,8%)	0	0	10	7 (7,1%)	10	7 (7,1%)
Chirurgische en medische procedures	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	2	2 (1,9%)	1	1 (1,0%)	2	2 (2,0%)	3	3 (3,0%)
Vasculaire aandoeningen	4	3 (2,8%)	39	33 (30,8%)	43	34 (31,8%)	4	4 (4,0%)	28	21 (21,2%)	32	23 (23,2%)

*MedDRA v17.0 werd gebruikt.

MR CLEAN onderzoek ter ondersteuning van indicatie 1

MR CLEAN was een groot, prospectief, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd multicenter onderzoek waar ieder endovasculair ziekenhuiscentrum in Nederland aan deelnam. Intra-arteriële behandeling plus gebruikelijke zorg (dit kon intraveneuze toediening van IV t-PA omvatten) werd vergeleken met de gebruikelijke zorg alleen (controlegroep) bij patiënten met acute ischemische beroerte en een proximale intracraniele arteriële occlusie van de anterieure circulatie die bevestigd was door middel van bloedvat-imaging. MR CLEAN randomiseerde 500 patiënten (233 behandeling [‘IAT’, 267 controle) in 16 medische centra. Vervrijdbare stents (inclusief de productfamilie van Trevo™ trombusverwijderaars) werden gebruikt bij 190 van de 233 patiënten (81,5%) in de behandelingsgroep, waarvan 120/190 testpersonen als eerste de intra-arteriële behandeling kregen met een Trevo trombusverwijderaar, en 104/120 IV t-PA ontvingen binnen 3 uur na aanvang van de symptomen, vergeleken met de volledige MR CLEAN medicatiebehandeling (MB) controlegroep, waarvan 224 van de 249 met IV t-PA werden behandeld in overeenstemming met de FDA-etikettering. Van de meer dan 120 testpersonen die als eerste de intra-arteriële behandeling kregen met een Trevo trombusverwijderaar, hadden 24 bijkomende carotisstenoses. Deze testpersonen zijn uitgesloten van het werkzaamheidsoverzicht hieronder, hetgeen resulteert in een primair werkzaamheidscohort van 96 met de Trevo trombusverwijderaar behandelde testpersonen. Testpersonen die IA Lytic gebruikten of andere mechanische trombectomie-instrumenten na de Trevo trombusverwijderaar werden als mislukking geteld in de werkzaamheidsoverzichten hieronder.

Belangrijkste opnamecriteria voor MR CLEAN

Acute ischemische beroerte met bevestigde occlusie van de a. carotis interna, M1, M2, A1 of A2, behandeling binnen 6 uur na aanvang van de symptomen en een NIHSS-score van > 2, uitsluiting van intracraniele bloeding middels CT of MRI; geïnformeerde toestemming verleend; leeftijd 18 jaar of ouder.

Belangrijkste opnamecriteria voor subgroep Trevo trombusverwijderaar

Aanvullende opnamecriteria voor de subgroep voor Trevo trombusverwijderaar (het FDA-cohort) van MR CLEAN: eerste behandeling met Trevo trombusverwijderaar en IV t-PA-behandeling binnen 3 uur na aanvang van symptomen.

Belangrijkste uitsluitingscriteria voor MR CLEAN

Arteriële bloeddruk > 185/110 mmHg; bloedglucose < 2,7 of > 22,2 mmol/L; intraveneuze trombolytische behandeling met doses van meer dan 0,9 mg/kg alteplase of 90 mg; intraveneuze trombolytische behandeling ondanks contra-indicaties (d.w.z. grotere operatieve ingreep, gastro-intestinale of urinewegbloeding in de afgelopen 2 weken of arteriële punctie op een niet-comprimeerbare locatie gedurende de afgelopen 7 dagen; cerebraal infarct in de distributie van de relevante geoccludeerde arterie gedurende de afgelopen 6 weken; laboratoriumevidentie van coagulatieafwijkingen (i.e. bloedplaatjes < 40 x 10⁹/L, APTT > 50 sec of INR > 3,0).

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was aan te tonen dat trombectomie met de Trevo trombusverwijderaar plus MB betere resultaten voor functionele onafhankelijkheid (mRS < 3) oplevert na 90 dagen dan alleen MB, voor in aanmerking komende testpersonen die een acute ischemische beroerte hebben gehad. Uitgaande van de analyse resulteerde de intra-arteriële Trevo trombusverwijderaar in een zeer significant behandelingseffect na correctie voor locaties, IV t-PA-gebruik en baseline NIHSS.

Primair eindpunt effectiviteit

Variabele	Verhouding voor binaire variabelen	Kansverhouding [95% CI]	p-waarde
Trevo™ bij uitsluiting van carotisstens	Trevo vs. MB	1,88 [1,07; 3,29]	0,014¹
IV t-PA	Ja vs. Nee	1,45 [0,60; 3,52]	0,4134²
NIHSS	> 14 of ≤ 14	0,41 [0,24; 0,69]	0,0010²

¹Eenzijdige t-test.

²Tweezijdige t-test.

Verdeling 90-dagen mRS*

mRS	Trevo bij uitsluiting van carotisstens (N=96)	90-DAGEN Mr Clean/Controle (N=249)
0	4,2% (4/96)	0,4% (1/249)
1	8,3% (8/96)	5,2% (13/249)
2	17,7% (17/96)	13,7% (34/249)
3	15,6% (15/96)	16,5% (41/249)
4	32,3% (31/96)	31,3% (78/249)
5	7,3% (7/96)	10,4% (26/249)
6	14,6% (14/96)	22,5% (56/249)
mRS [0, < 3] met enig gebruik van IA Lytic beschouwd als mislukte behandeling*	29,2% (28/96)	19,3% (48/249)

*1 testpersoon die IA lytic gebruikte werd als mislukking geteld.

*Testpersonen in beide onderzoeksgroepen ontvingen binnen 3 uur IV tPA (81 van de 96 testpersonen in het cohort met de Trevo trombusverwijderaar en 224 van de 249 testpersonen in het cohort met een medicatiebehandeling).

Analyse van de primaire veiligheidsdoelstellingen was gedefinieerd als de sterfte in het algemeen met betrekking tot de Trevo trombusverwijderaar plus medicatiebehandeling, in vergelijking met de sterfte in het algemeen in de controlegroep met alleen medicatiebehandeling.

	Trevo FDA-cohort % (x/n) (LCL, UCL)¹	MB % (x/n) (LCL, UCL)¹
Mortaliteit na 90 dagen	13,33 (16/120) (7,82; 20,75)	22,89 (57/249) (17,82; 28,62)

¹Tweezijdig 95% exact Clopper Pearson-betrouwbaarheidsinterval.

Het eerste secundaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten zonder intracranieële occlusie, geschat door een consensusbeoordeling door maximaal drie beoordelaars na 24 uur. Het eindpunt werd geschat met behulp van CTA MRA met gebruikmaking van de Arterial Occlusive Lesion (AOL) schaal.

	Trevo bij uitsluiting van carotisstens % (x/N)¹ (LCL, UCL)²	MB % (x/N)¹ (LCL, UCL)²
Occlusievrij (24 uur)	77,5% (62/80) (66,8; 86,1)	33,51 (65/194) (26,90; 40,62)

¹Testpersonen zonder CTA MRA na 24 uur werden uitgesloten van deze analyse

²Tweezijdig 95% exact Clopper Pearson-betrouwbaarheidsinterval.

Het tweede secundaire veiligheidseindpunt is het percentage patiënten bij wie de Trevo trombusverwijderaar werd gebruikt dat rekanalisatie bereikte (TICI 2a of beter). Dit eindpunt werd ook geschat aan de hand van een consensusbeoordeling door minstens drie beoordelaars.

	Trevo bij uitsluiting van carotisstens % (x/N) (LCL, UCL)¹
Revascularisatiesucces (TICI ≥ 2a)	81,3% (78/96) (72,0; 88,5)

¹Tweezijdig 95% exact Clopper Pearson-betrouwbaarheidsinterval.

Het derde werkzaamheidseindpunt was gedefinieerd als het verschil in neurologische uitkomst geschat met de NIHSS na 24 uur en na 5-7 dagen na randomisatie tussen Trevo trombusverwijderaar plus medicatiebehandeling en alleen MB.

NIHSS	Trevo bij uitsluiting van carotisstens Gemiddelde ± SD (N) Mediaan (min, max) (LCL, UCL)²	MM Gemiddelde ± SD (N) Mediaan (min, max) (LCL, UCL)²
NIHSS (24 uur)	14,23 ± 9,23 (96) 14,00 (1, 42) (12,36, 16,10)	16,19 ± 7,77 (240) 16 (0, 42) (15,20, 17,18)
NIHSS (5-7 dagen)¹	13,02 ± 12,16 (94) 12,00 (0, 42) (10,53, 15,51)	15,76 ± 11,49 (237) 15 (0, 42) (14,29, 17,23)

¹Testpersonen zonder NIHSS werden uitgesloten van deze analyse. Testpersonen die voor ontslag overleden kregen een NIHSS-score van 42.

²Tweezijdige 95% betrouwbaarheidslimiet bij normaalapproximatie.

De volgende tabel vat alle complicaties samen over de 90 dagen na randomisatie voor het testpersooncohort met de Trevo trombusverwijderaar bij toepassing van de onderzoekscategorisatie van MR CLEAN. Voor alle veiligheidsanalyses werden alle testpersonen ingesloten die waren blootgesteld aan de Trevo trombusverwijderaar, met en zonder carotisstentplaatsing.

MR CLEAN-klasse	Trevo FDA-cohort 120 proefpersonen met 189 complicaties % (x/N) [LCL, UCL]¹ Aantal complicaties	MM 249 proefpersonen met 331 complicaties % (x/N) [LCL, UCL]¹ Aantal complicaties
Ischemische beroerte	2,5% (3/120) [0,5%, 7,1%] 3	0,8% (2/249) [0,1%, 2,9%] 2
Symptomatische intracranieële bloeding	7,5% (9/120) [3,5%, 13,8%] 9	6,8% (17/249) [4,0%, 10,7%] 17
Extracranieële bloeding	2,5% (3/120) [0,5%, 7,1%] 3	4,4% (11/249) [2,2%, 7,8%] 11
Hartischemie	0	2,0% (5/249) [0,7%, 4,6%] 5
Allergische reactie	1,7% (2/120) [0,2%, 5,9%] 2	0,4% (1/249) [0,0%, 2,2%] 1
Longontsteking	18,3% (22/120) [11,9%, 26,4%] 24	19,3% (48/249) [14,6%, 24,7%] 52
Andere infectie	23,3% (28/120) [16,1%, 31,9%] 34	13,7% (34/249) [9,6%, 18,6%] 41
Andere complicatie	47,5% (57/120) [38,3%, 56,8%] 89	38,6% (96/249) [32,5%, 44,9%] 154
Progressie van infarct	20,8% (25/120) [14,0%, 29,2%] 25	18,9% (47/249) [14,2%, 24,3%] 48

¹Tweezijdig 95% exact Clopper Pearson-betrouwbaarheidsinterval

De volgende tabel vat alle ongewenste voorvallen van MR CLEAN samen voor de 90 dagen na randomisatie bij het FDA-cohort volgens MedRA-codering.

MR CLEAN MedRA v18.0 gecodeerde ongewenste voorvallen voor het FDA-cohort met een frequentie van 1% of hoger

MedRA voorkeursterm	Trevo™ FDA-cohort (N=120) Patiënten met complicaties (%)	Controle (N = 249) Patiënten met complicaties
Infarct in ontwikkeling	19 (15,8%)	41 (16,5%)
Intracranieële bloeding	13 (10,8%)	20 (8,0%)
Urineweginfectie	11 (9,2%)	17 (6,8%)
Atriumfibrilleren	10 (8,3%)	10 (4,0%)
Pyrexie	6 (5,0%)	6 (2,4%)
Neurologische decompensatie	6 (5,0%)	6 (2,4%)
Aspiratiepneumonie	5 (4,2%)	8 (3,2%)
Delirium	4 (3,3%)	6 (2,4%)
Bottransplantatie	4 (3,3%)	1 (0,4%)
Hartfalen	3 (2,5%)	7 (2,8%)
Diarree	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Urosepsis	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Vallen	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Hoofdpijn	3 (2,5%)	1 (0,4%)
Ischemische beroerte	3 (2,5%)	1 (0,4%)
Hartstilstand	2 (1,7%)	0
Hypergevoeligheid	2 (1,7%)	1 (0,4%)
Clostridium difficile-infectie	2 (1,7%)	0
Jicht	2 (1,7%)	3 (1,2%)
Carotisdissectie	2 (1,7%)	0
Epilepsie	2 (1,7%)	3 (1,2%)
Depressie	2 (1,7%)	4 (1,6%)
Urineretentie	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Pulmonaire embolie	2 (1,7%)	6 (2,4%)
Hematoom	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Anemie	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Bradycardie	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Epileptische aanval	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Ademhalingsinsufficiëntie	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Gastro-intestinale intubatie	1 (0,8%)	5 (2,0%)
Hypotensie	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Aderontsteking	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Vaatspasme	1 (0,8%)	0
Aritmie	0	3 (1,2%)
Myocardischemie	0	3 (1,2%)
Nierinsufficiëntie	0	3 (1,2%)
Diep-veneuze trombose	0	3 (1,2%)

TREVO 2-onderzoek ter ondersteuning van indicatie 2

Het klinische onderzoek TREVO 2 (Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke) (trombectomie revascularisatie van grotebloedvatocclusies bij acute ischemische beroerte) onderzocht de veiligheid en werkzaamheid van de Trevo trombusverwijderaar in vergelijking met de Merci™ trombusverwijderaar. Honderdachtenzeventig (178) patiënten werden opgenomen en willekeurig toegewezen aan behandeling met de Trevo trombusverwijderaar (N=88 of de Merci trombusverwijderaar (N=90). Belangrijkste opnamecriteria waren: patiënten met grotebloedvatocclusie waarbij intraveneus weefselplasminogenactivator (IV t-PA) mislukt was of die daarvoor niet in aanmerking kwamen en die binnen 8 uur na symptoombegin konden worden behandeld; leeftijd 18-85 jaar; 8 ≤ NIHSS ≤ 29; en angiografische bevestiging van aanhoudende grotebloedvatocclusie in de a. carotis interna, a. media cerebri (segmenten van M1 en/of M2), arteria basilaris en/of vertebralis. Belangrijkste uitsluitingscriteria waren: stenose van een proximale bloedvat waarvoor behandeling noodzakelijk is of die toegang tot de trombus met het toegewezen onderzoeksinstrument verhindert.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was revascularisatie, gedefinieerd als ten minste TICI 2 flow na gebruik van het toegewezen instrument, gemeten door een Core Lab. Testpersonen met een baseline TICI 2a gemeten door Core Lab, en testpersonen voor wie het instrument niet werd geprobeerd, werden uitgesloten van de onderstaande analyses.

Het primaire eindpunt voor veiligheid was de incidentie van proceduregerelateerde ernstige complicaties tot 24 uur na de procedure, gedefinieerd als volgt: vasculaire perforatie of intramurale arteriële dissectie, symptomatische intracranieële bloeding, embolisatie van een eerder niet getroffen gebied, complicatie op de toegangslocatie waarvoor chirurgisch herstel of bloedtransfusie noodzakelijk is, mortaliteit binnen 24 uur, storing van het instrument (breken in vivo) en alle andere complicaties die door de Clinical Events Committee als proceduregerelateerd worden beschouwd.

TREVO 2-onderzoekseindpunten (patiënten met baseline TICI 0 of 1, onderzoeksinstrument geprobeerd)

Eindpunt	Trevo N = 79 pts	Merci N = 81 pts	Verskil [95% CI] ^a	p-waarde
Primair eindpunt effectiviteit				
Revascularisatiesucces na instrumentgebruik (TICI ≥ 2a) <i>Iedere aanvullende behandeling werd beschouwd als mislukte behandeling</i>	79,7% (63/79)	49,4% (40/81)	30,4%	<0,0001 ^c
[95% Betr. Interval] ^a	[69,2%, 88,0%]	[38,1%, 60,7%]	[15,0%, 44,1%]	<0,0001 ^d
Revascularisatiesucces na instrumentgebruik (TICI ≥ 2a) <i>Ieder gebruik van IA Lytic werd beschouwd als mislukte behandeling</i>	87,3% (69/79)	58,0% (47/81)	29,3%	<0,0001 ^c
[95% Betr. Interval] ^a	[78,0%, 93,8%]	[46,5%, 68,9%]	[15,0%, 42,4%]	<0,0001 ^d
Primair eindpunt veiligheid:				
Samengestelde voorvallen	13,9% (11/79)	23,5% (19/81)	-9,5% [-22,1%, 2,8%]	0,1567 ^a
[95% Betr. Interval] ^a	[7,2%, 23,6%]	[14,8%, 34,2%]		
Vaatperforatie	0,0% (0/79)	9,9% (8/81)	-9,9% [-18,5%, -3,9%]	
Intramurale arteriële dissectie	0,0% (0/79)	1,2% (1/81)	-1,2% [-6,7%, 3,5%]	
Symptomatische intracranieële bloeding	5,1% (4/79)	9,9% (8/81)	-4,8% [-14,1%, 3,8%]	
Embolisatie in eerder niet getroffen gebied	7,6% (6/79)	4,9% (4/81)	2,7% [-5,6%, 11,4%]	
Complicatie aan toegangslocatie waarvoor chirurgisch herstel of bloedtransfusie noodzakelijk was	1,3% (1/79)	0,0% (0/81)	1,3% [-3,3%, 6,9%]	
Mortaliteit binnen 24 uur	1,3% (1/79)	0,0% (0/81)	1,3% [-3,3%, 6,9%]	
In-vivo instrumentuitval	0,0% (0/79)	0,0% (0/81)	0,0% [-4,6%, 4,6%]	
Andere proceduregerelateerde ernstige ongewenste voorvallen	0,0% (0/79)	0,0% (0/81)	0,0% [-4,6%, 4,6%]	
mRS 0-2 na 90 dagen	38,2% (29/76)	17,9% (14/78)	20,2% [6,4%, 34,1%]	0,0068 ^a

a: Exact Clopper Pearson-betrouwbaarheidsinterval voor individuele proporties; b: Exact betrouwbaarheidsinterval voor verschil in proporties berekend met StatXact versie 8; c: Niet-inferioriteitshypothese bij toepassing van de Blackwelder-methode met een niet-inferioriteitsmarge van 10%; d: Eenzijdige Fishers exacte toets voor superioriteit; e: Tweezijdige Fishers exacte toets.

GARANTIE

Stryker Neurovascular garandeert dat er redelijke zorg is betracht bij het ontwerpen en vervaardigen van dit instrument. **Deze garantie vervangt en ontkracht alle andere garanties die hier niet worden vermeld, hetzij uitdrukkelijk, hetzij impliciet door de werking van de wet of anderszins, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, geïmpliceerde garanties van verkoopbaarheid of geschiktheid voor een bepaald doel.** Hanteren, opslag, schoonmaken en sterilisatie van dit instrument alsmede andere factoren in verband met de patiënt, diagnose, behandeling, chirurgische ingrepen en andere zaken die buiten de macht van Stryker Neurovascular vallen, zijn direct van invloed op het instrument en de resultaten die ermee worden verkregen. De aansprakelijkheid van Stryker Neurovascular volgens deze garantievoorwaarden is beperkt tot het repareren of vervangen van dit instrument; Stryker Neurovascular aanvaardt geen aansprakelijkheid voor incidentele of bijkomende schade die direct dan wel indirect voortvloeit uit gebruik van dit instrument. Stryker Neurovascular aanvaardt geen, en geeft niemand de bevoegdheid tot het in naam van Stryker Neurovascular aanvaarden van, andere of aanvullende aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid in verband met dit instrument. **Stryker Neurovascular aanvaardt geen aansprakelijkheid voor instrumenten die opnieuw zijn gebruikt, verwerkt of gesteriliseerd en biedt geen uitdrukkelijke dan wel impliciete garanties in verband met zulke instrumenten, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, garanties van verkoopbaarheid of geschiktheid voor een bepaald doel.**

Dispositivo de Extração

Trevo NXT™ ProVue

Rx ONLY

Cuidado: A lei federal (EUA) só permite a venda deste dispositivo sob receita médica.

ADVERTÊNCIA

O conteúdo é fornecido ESTERILIZADO por óxido de etileno (EO). Não utilize se o selo de esterilização estiver danificado. Se verificar a presença de quaisquer danos no produto, contacte o seu representante da Stryker Neurovascular.

Apenas para uma única utilização. Não reutilize, reprocesse nem reesterilize. A reutilização, o reproprocessamento ou a reesterilização podem comprometer a integridade estrutural do dispositivo e/ou provocar a sua falha, o que, por sua vez, pode causar lesões, doença ou a morte do paciente. A reutilização, o reproprocessamento ou a reesterilização também acarretam o risco de contaminação do dispositivo e/ou o risco de infecção no paciente ou infecção cruzada incluindo mas não se limitando à transmissão de doença(s) contagiosa(s) de um paciente para outro. A contaminação do dispositivo pode causar lesões, doença ou a morte do paciente.

Depois de utilizar, deite fora o produto e a embalagem de acordo com a política do hospital, administrativa e/ou do governo local.

DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

O Dispositivo de Extração consiste num fio-núcleo cônico e flexível com uma secção moldada na ponta distal. Os marcadores de platina na ponta distal permitem visualização fluoroscópica. Além disso, a secção moldada também é radiopaca. As dimensões do Dispositivo de Extração estão indicadas no rótulo do produto. O fio introdutor do Dispositivo de Extração tem um revestimento hidrofílico na parte distal de 101 cm para reduzir a fricção durante a utilização. O Dispositivo de Extração tem um marcador na haste para indicar a proximidade da ponta do dispositivo relativamente à ponta do Microcateter. É fornecido um dispositivo de torção com o Dispositivo de Extração para facilitar a manipulação e a extração. O Dispositivo de Extração é fornecido pré-carregado num insersor para introduzir o Dispositivo de Extração num Microcateter.

Informações para o utilizador

O Dispositivo de Extração Trevo NXT ProVue deve ser utilizado apenas por médicos com formação em procedimentos endovasculares de intervenção.

Conteúdo

Um (1) Dispositivo de Extração Trevo NXT ProVue

Um (1) Dispositivo de Torção

Um (1) Insersor

Compatibilidade

Tamanho do Dispositivo de Extração	Diâmetro Interno do Microcateter Trevo Pro14 0,017 inches (0,43 mm)	Diâmetro Interno do Microcateter Trevo Trak 21 0,021 inches (0,53 mm)	Diâmetro Interno do Microcateter Trevo™ Pro18 0,021 inches (0,53 mm)	Diâmetro Interno do Microcateter Excelsior® XT-27® (REF XT275081) 0,027 inches (0,69 mm)	D.I. Mínimo Recomendado do Vaso (mm)
Trevo NXT 3x32	✓	✓	✓	✓	1,4
Trevo NXT 4x28		✓	✓	✓	
Trevo NXT 4x41		✓	✓	✓	
Trevo NXT 6x37		✓	✓	✓	2,5

A compatibilidade do Dispositivo de Extração com outros microcateteres não foi estabelecida. O desempenho do Dispositivo de Extração pode ser afetado se for utilizado um microcateter diferente.

Os Cateteres Guia com balão e os Cateteres de Aspiração (cateteres de aspiração disponíveis comercialmente com um diâmetro interno mínimo de 0,058 in (1,47 mm)) são recomendados para utilização durante procedimentos de remoção de trombos.

UTILIZAÇÃO PREVISTA/INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

- O Dispositivo de Extração Trevo é indicado para utilização para restaurar o fluxo sanguíneo na neurovasculatura, removendo os trombos para o tratamento de acidente vascular cerebral isquémico agudo, de forma a reduzir a incapacidade em pacientes com uma circulação anterior proximal e persistente, oclusão grande dos vasos e enfartes de núcleo mais pequenos que receberam primeiro ativador de plasminogénio de tecido intravenoso (IV t-PA). A terapêutica endovascular com o dispositivo deve começar nas 6 horas seguintes após o início dos sintomas.
- O Dispositivo de Extração Trevo destina-se a restaurar o fluxo sanguíneo na neurovasculatura, removendo trombos em pacientes que sofrem um acidente vascular cerebral isquémico nas 8 horas seguintes após o início dos sintomas. Pacientes inelegíveis para o ativador de plasminogénio de tecido intravenoso (IV t-PA) ou que falharam a terapêutica com IV t-PA são candidatos para tratamento.
- O Dispositivo de Extração Trevo é indicado para restaurar o fluxo sanguíneo na neurovasculatura, removendo os trombos para o tratamento de acidente vascular cerebral isquémico agudo, de forma a reduzir a incapacidade em pacientes com uma circulação anterior proximal e persistente, oclusão grande dos vasos da artéria carótida interna (ACI) ou segmentos M1 da artéria cerebral média (ACM) com enfartes de núcleo mais pequenos (0-50 cc para idade <80 anos, 0-20 cc para idade ≥80 anos). A terapêutica endovascular com o dispositivo deve começar nas 6-24 horas seguintes à última vez vistos bem nos pacientes que são inelegíveis para o ativador de plasminogénio de tecido intravenoso (IV t-PA) ou que falharam a terapêutica com IV t-PA.

CONTRA-INDICAÇÕES

Nenhumas conhecidas.

ADVERTÊNCIAS

ADVERTÊNCIAS ESPECÍFICAS PARA UTILIZAÇÃO 1

- A segurança e a eficácia dos Dispositivos de Extração Trevo na redução da incapacidade não foram estabelecidas em pacientes com enfartes de núcleo grandes (i.e., ASPECTS ≤ 7). Podem existir riscos aumentados, como hemorragia intracerebral, nestes pacientes.
- A segurança e a eficácia dos Dispositivos de Extração Trevo na redução da incapacidade não foram estabelecidas ou avaliadas em pacientes com oclusões na circulação posterior (por exemplo, artérias basilar ou vertebral) ou para oclusões mais distais na circulação anterior.

ADVERTÊNCIAS ESPECÍFICAS PARA UTILIZAÇÃO 2

- Para reduzir o risco de danos nos vasos, tenha o cuidado de dimensionar adequadamente o Dispositivo de Extração para o diâmetro do vaso no local de implantação pretendido.

ADVERTÊNCIAS ESPECÍFICAS PARA UTILIZAÇÃO 3

- A segurança e a eficácia dos Dispositivos de Extração Trevo na redução da incapacidade não foram estabelecidas em pacientes com enfartes de núcleo grandes (i.e., ASPECTS ≤ 7). Podem existir riscos aumentados, como hemorragia intracerebral, nestes pacientes.
- A segurança e a eficácia dos Dispositivos de Extração Trevo na redução da incapacidade não foram estabelecidas ou avaliadas em pacientes com oclusões na circulação posterior (por exemplo, artérias basilar ou vertebral) ou para oclusões mais distais na circulação anterior.
- Os utilizadores devem validar as suas técnicas de análise do software de imagem para garantir resultados fiáveis e consistentes para avaliar a dimensão dos enfartes de núcleo.

ADVERTÊNCIAS GERAIS APLICADAS A TODAS AS UTILIZAÇÕES

- A administração de IV t-PA deve estar dentro da janela atualmente aprovada.
- Para reduzir o risco de danos nos vasos, cumpra as seguintes recomendações:
 - Não realize mais de seis (6) tentativas de extração no mesmo vaso com os dispositivos de extração.
 - Mantenha a posição do Dispositivo de Extração no vaso quando remover ou trocar o Microcateter.
- Para reduzir o risco de dobras/fraturas, cumpra as seguintes recomendações:
 - Imediatamente após desembainhar o Dispositivo de Extração, posicione o marcador da ponta do Microcateter ou do Cateter de Aspiração sobre a secção proximal do Dispositivo de Extração. Mantenha esta posição durante a manipulação e a remoção.
 - Não rode ou torça o Dispositivo de Extração.
 - Tenha cuidado quando passar o Dispositivo de Extração através de artérias com stents.
- O Dispositivo de Extração é um instrumento delicado e deve ser manuseado cuidadosamente. Antes da utilização e sempre que possível durante o procedimento, inspecione o dispositivo cuidadosamente quanto a danos. Não utilize um dispositivo que apresente sinais de danos. Os danos podem impedir que o dispositivo funcione e causar complicações.
- Não avance ou retire o Dispositivo de Extração contra resistência ou vasoespasmio significativo. Qualquer torção ou movimentação do dispositivo contra uma resistência ou vasoespasmio significativo podem resultar em lesões no vaso ou danificar o dispositivo. Avalie a causa da resistência através de fluoroscopia e, se necessário, volte a embainhar o dispositivo para retração.

- Se o Dispositivo de Extração for difícil de retirar do vaso, não torça o Dispositivo de Extração. Faça avançar o Microcateter ou o Cateter de Aspiração sobre o Dispositivo de Extração e remova os dispositivos como uma unidade. Se for encontrada resistência indevida ao remover o Dispositivo de Extração para o Microcateter, considere trocar por um Cateter de Aspiração de diâmetro maior. Com cuidado, retire o Dispositivo de Extração e o cateter de diâmetro maior como uma unidade.
- Administre medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários de acordo com as orientações institucionais padrão.
- Não utilize se as embalagens estiverem abertas ou danificadas.
- Não exponha o Dispositivo de Extração a solventes orgânicos.

PRECAUÇÕES

- Guarde num local fresco, seco e escuro.
- Utilize até à data de validade.
- A exposição a temperaturas superiores a 54 °C (130 °F) pode danificar o dispositivo e os acessórios. Não esterilize em autoclave.
- Utilize o Dispositivo de Extração em conjunto com visualização fluoroscópica e agentes anticoagulantes adequados.
- Para evitar a formação de trombos e a formação de cristais nos meios de contraste, mantenha uma infusão constante de solução de irrigação apropriada em todos os lúmenes do cateter.
- Os utilizadores devem tomar todas as precauções necessárias para limitar as doses de radiação de raios-X aos pacientes e a eles próprios utilizando proteção suficiente, reduzindo os tempos de fluoroscopia e modificando os fatores técnicos dos raios-X, sempre que possível.

EFEITOS INDESEJÁVEIS

Os procedimentos que requeiram a introdução percutânea do cateter só devem ser executados por médicos familiarizados com as complicações possíveis que possam ocorrer durante ou após o procedimento. As complicações possíveis incluem, mas não se limitam às seguintes:

- embolia gasosa
- hematoma ou hemorragia no local de punção
- infeção
- embolização distal
- dor/dor de cabeça
- espasmo do vaso
- trombose
- dissecação
- perfuração
- êmbolos
- oclusão aguda do vaso
- isquemia
- hemorragia intracraniana
- formação de falso aneurisma
- défices neurológicos incluindo acidente vascular cerebral
- morte

A utilização do dispositivo requer fluoroscopia, que apresenta potenciais riscos para médicos e pacientes associados à exposição a raios-X. Os riscos possíveis incluem, mas não se limitam aos seguintes:

- alopecia,
- queimaduras, variando em gravidade, de vermelhidão da pele a úlceras,
- cataratas,
- neoplasia retardada.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Notifique imediatamente o seu representante da Stryker Neurovascular se um dispositivo não estiver a funcionar corretamente, se o paciente apresentar complicações ou lesões ou se houver suspeita destas. Faça todos os esforços para reter qualquer dispositivo suspeito, respetivos componentes associados e respetiva embalagem para devolução à Stryker Neurovascular.

FORMA DE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO

Os produtos da Stryker Neurovascular são esterilizados e apirogénicos quando conservados numa embalagem que não foi aberta, concebida para manter a esterilidade, a não ser que a bolsa principal do produto tenha sido aberta ou danificada.

Não utilize se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Não utilize se a etiquetagem estiver incompleta ou ilegível.

Manuseamento e armazenamento

Guarde num local fresco, seco e escuro.

INSTRUÇÕES DE OPERAÇÃO

Procedimento de Preparação Recomendado

1. Irrigue o aro acondicionador do Dispositivo de Extração com solução salina. Hidrate durante 2 minutos, no mínimo, antes de remover o Dispositivo de Extração do aro. Mantenha o Dispositivo de Extração hidratado.
2. Prepare e coloque o Cateter Guia com balão ou Cateter-guia na artéria carótida interna, artéria carótida comum ou artéria subclávia, conforme especificado na rotulagem do cateter-guia.
3. Ligue a válvula hemostática rotativa ao encaixe do Microcateter.
4. Utilizando técnicas de cateterização convencionais, coloque o Microcateter no vaso alvo com um fio-guia neurovascular padrão. Se a anatomia permitir, posicione a ponta do Microcateter distalmente ao trombo.
5. Remova o fio-guia do Microcateter. Injete meio de contraste através do Microcateter para visualizar a vasculatura distal. Irrigue o Microcateter.
6. Remova o insersor e o Dispositivo de Extração pré-carregado, como uma unidade, do aro acondicionado. Não permita que o Dispositivo de Extração saia da ponta do insersor ou retraia mais no insersor.
7. Importante: introduza o insersor até meio na válvula hemostática rotativa e utilize uma seringa ou o tubo de infusão para irrigar o insersor até a solução salina sair na extremidade proximal do insersor. Se o insersor não for irrigado adequadamente, pode ser difícil fazer avançar o Dispositivo de Extração através do insersor.
8. Assente o insersor no encaixe do Microcateter e feche bem a válvula hemostática rotativa para manter o insersor no lugar.
9. Faça avançar o Dispositivo de Extração até metade do seu comprimento ter sido inserido no Microcateter. Remova o insersor.

Procedimento de Extração Recomendado

1. Continue a fazer avançar o Dispositivo de Extração para dentro do Microcateter. Quando os marcadores “fluoro-saver” no fio do Dispositivo de Extração proximal alcançarem o cubo do Microcateter ou a extremidade proximal da Válvula Hemostática Rotativa, faça avançar o Dispositivo de Extração sob orientação fluoroscópica.
2. Avance o Dispositivo de Extração até a ponta distal ficar alinhada com a ponta distal do Microcateter.
3. Retraia o Microcateter enquanto exerce força suavemente para a frente para o Dispositivo de Extração implantar a respetiva secção moldada no coágulo. Posicione o marcador da ponta do Microcateter sobre a secção proximal do Dispositivo de Extração.
4. Se estiver a utilizar um Cateter de Aspiração, posicione o Cateter de Aspiração de forma imediatamente proximal à ponta do Microcateter e, em seguida, remova o Microcateter.

ADVERTÊNCIA: para reduzir o risco de dobras/fraturas, mantenha o marcador da ponta do Microcateter ou Cateter de Aspiração sobre a secção proximal do Dispositivo de Extração durante a manipulação e remoção do Dispositivo de Extração.

5. Após implantar o Dispositivo de Extração, visualize a expansão do suporte e dê tempo suficiente para o coágulo se integrar no Dispositivo de Extração (aproximadamente 5 minutos).
6. Se utilizar um Cateter Guia com balão, encha o balão para ocluir o vaso, conforme especificado na rotulagem do Cateter Guia com Balão.
7. Se estiver a utilizar um Cateter de Aspiração, posicione o marcador da ponta do Cateter de Aspiração sobre a secção proximal do Dispositivo de Extração enquanto aplica uma aspiração utilizando uma seringa de 60 ml ou uma bomba de aspiração.
8. Posicione e bloqueie o dispositivo de torção no fio do Dispositivo de Extração na válvula hemostática rotativa do Microcateter ou Cateter de Aspiração.
9. Continue a aspirar através do Cateter de Aspiração, enquanto o Dispositivo de Extração e o Cateter de Aspiração são removidos como uma unidade.
10. Remova lentamente o Dispositivo de Extração com o Microcateter ou Cateter de Aspiração, como uma unidade, para a ponta do Cateter Guia com balão, enquanto aplica aspiração ao Cateter Guia com balão com uma seringa de 60 ml.

Nota: não é recomendada a aspiração através do cateter guia com balão com uma bomba de aspiração.

11. Continue a aspiração vigorosa até que o Dispositivo de Extração com Microcateter ou Cateter de Aspiração seja removido para o cubo do cateter-guia.

Nota: se a remoção para o Cateter Guia com balão ou Cateter-guia for difícil, esvazie o balão do Cateter Guia com balão e, simultaneamente, remova todos os dispositivos como uma unidade, através da bainha. Se necessário, remova a bainha.

12. Desligue o Cateter Guia com balão e a válvula hemostática rotativa do Cateter-guia e remova completamente o Dispositivo de Extração com Microcateter ou Cateter de Aspiração, como uma unidade, do cateter-guia.
13. Prenda a seringa de 60 ml ao cubo do Cateter Guia com balão e aspire.
14. Esvazie o balão do Cateter Guia com balão.
15. Limpe o dispositivo com solução salina. Verifique se o Dispositivo de Extração apresenta danos. Não reutilize o Dispositivo de Extração se o fio-núcleo, a secção moldada ou a malha de platina parecerem danificados. Se existirem danos, o Dispositivo de Extração pode ser utilizado para até três (3) tentativas de extração. Uma tentativa de extração é um (1) ciclo de avanço e remoção completo.

ESTUDOS CLÍNICOS

Informação sobre segurança e eficácia

Estudo DAWN™ para suportar Utilização 3

O DAWN (Avaliação de DWI e CTP com Discrepância Clínica na Triagem de Acidentes Vasculares Cerebrais ao Despertar e de Apresentação Tardia Submetidos a Neurointervenção) foi um ensaio controlado, multicêntrico e prospectivo concebido para avaliar a hipótese de a trombectomia com Dispositivo de Extração Trevo™ mais gestão médica originar resultados clínicos superiores aos 90 dias em comparação com apenas gestão médica em participantes adequadamente selecionados que sofreram um acidente vascular cerebral isquémico agudo quando o tratamento é iniciado nas 6-24 horas após a última vez que foram vistos bem. Um total de 206 participantes foi inscrito em 26 centros de investigação: 107 participantes (51,9%) foram aleatorizados para o Braço de Tratamento e 99 (48,1%) foram aleatorizados para o Braço de Controlo. Os valores UW-mRS médios aos 90 dias foram 5,5 no Braço de Tratamento vs. 3,4 no Braço de Controlo; a diferença ajustada do grupo de enfarte de núcleo no grau de incapacidade ponderada/utilidade foi de 2,0 (Intervalo de Credibilidade de Bayesian de 95%, 1,1 a 3,0, probabilidade posterior de superioridade >0,9999). O tratamento com o Dispositivo de Extração Trevo originou taxas mais elevadas de independência funcional (mRS 0-2) aos 90 dias, 48,6% vs. 13,1%; diferença ajustada do grupo de enfarte de núcleo 32,8% (Intervalo de Credibilidade de 95%, 21,1% a 44,1%, probabilidade posterior de superioridade >0,9999). A taxa de hemorragia intracraniana sintomática às 24 horas foi mais elevada em pacientes submetidos a terapêutica endovascular. Os pacientes e/ou os seus representantes legalmente autorizados devem ser avisados deste risco durante o processo de tomada de decisão de tratamento. Existe um maior nível de incerteza nos resultados mostrados para participantes no período de 18-24 horas desde a última vez que foram vistos bem.

Critérios Principais de Inclusão

Acidente vascular cerebral isquémico agudo com oclusão confirmada da ACI intracraniana e/ou M1, que falhou ou era contraindicado para IV t-PA, tratamento nas 6-24 horas após última vez vistos bem, NIHSS de base ≥10, consentimento informado dado e com 18 anos ou mais; em pacientes com menos de 80, um resultado de acidente vascular cerebral igual ou maior do que 10 deve ser associado a um volume de núcleo inferior a 51 ml. Em pacientes com 80 anos ou mais velhos, o resultado de acidente vascular cerebral deve ser superior a 10 e o volume inferior a 21 ml. A discrepância clínica/núcleo que é definida como o discrepância entre o volume de enfarte de base (ou núcleo) na imagem de TC ou RM e a extensão do tecido cerebral total em risco. O volume de enfarte foi avaliado com a utilização de imagem de ressonância magnética ponderada/difusão (RM) ou CT de perfusão e foi medido com um dos pacotes de software automático (RAPID, IschemiaView) comerciais.

Critérios Principais de Exclusão

Melhoria rápida no estado neurológico para um NIHSS <10 ou evidência de recanalização do vaso antes da aleatorização; tensão arterial > 185/110 mmHg; evidência laboratorial de desequilíbrio de eletrólitos (i.e. sódio <130 mmol/L, potássio <3 mEq/l ou >6 mEq/l); evidência laboratorial de insuficiência renal (i.e. creatinina sérica >3,0 mg/dl (264 µmol/l)); evidência laboratorial de anomalias de coagulação (i.e., contagem de plaquetas <50 000/ul, APTT>3 vezes normal ou INR>3,0, se determinado fator do inibidor Xa 24-48 horas anterior tem ter PTT normal); evidência laboratorial de hemorragia (i.e. hemoglobina <7 mmol/l).

O objetivo principal foi incapacidade de 90 dias, avaliada pela escala de Rankin modificada (mRS). O objetivo secundário é providenciar evidências de que a reperfusão endovascular com o Dispositivo de Extração Trevo está associada a uma redução significativa na dimensão do enfarte mediana em comparação com o grupo de controlo às 24 (-6/+24) horas pós-aleatorização. Os objetivos secundários incluem a proporção de participantes com um bom resultado funcional aos 90 dias (mRS de 0-2); a proporção de participantes com queda de NIHSS de ≥10 pontos da base ou resultado de NIHSS 0 ou 1; a diferença entre braço de tratamento e de controlo na mortalidade por todas as causas; a diferença na dimensão do enfarte final mediana às 24 horas; a diferença nas taxas de revascularização às 24 horas; e a taxa de reperfusão para TICI >2b.

Os resultados de segurança incluem incidência de mortalidade relacionada com acidente vascular cerebral aos 90 dias; incidência de hemorragia intracerebral espontânea (HICE), deterioração neurológica, efeitos indesejáveis graves relacionados com o dispositivo e procedimentos.

População ITT na Escala de Rankin Modificada aos 90 Dias

Escala de Rankin Modificada (mRS)	Braço de Tratamento N=107	Braço de Controlo N=99
0 - Sem sintomas / UW = 10	9,3% (10/107)	4,0% (4/99)
1 - Sem incapacidade significativa / UW = 9,1	22,4% (24/107)	5,1% (5/99)
2 - Incapacidade ligeira / UW = 7,6	16,8% (18/107)	4,0% (4/99)
3 - Incapacidade moderada / UW = 6,5	13,1% (14/107)	16,2% (16/99)
4 - Incapacidade moderadamente grave / UW = 3,3	13,1% (14/107)	34,3% (34/99)
5 - Incapacidade grave / UW = 0	6,5% (7/107)	18,2% (18/99)
6 - Morte / UW = 0	18,7% (20/107)	18,2% (18/99)
mRS 90 dias [0-2]	48,6% (52/107)	13,1% (13/99)
mRS ponderada 90 dias*		
Média ± SD (N)	5,5 ± 3,8 (107)	3,4 ± 3,1 (99)
Mediana (Q1, Q3)	6,5 (0,0, 9,1)	3,3 (0,0, 6,5)
Intervalo (mín. a máx.)	(0,0, 10,0)	(0,0, 10,0)
[Intervalo Conf. 95%] [†]	[4,8, 6,3]	[2,7, 4,0]
[†] Por aproximação normal		
[*] mRS = (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6) recebeu um valor numérico correspondente = (10, 9, 1, 7, 6, 6,5, 3,3, 0,0), que representa a sua utilidade clínica		

Resultados Coprimários da População ITT

Resultado	Intervenção (N=107)	Controlo (N=99)	Diferença Absoluta Média (IC 95%)	Benefício médio posterior, ajustado ao núcleo (intervalo de credibilidade de 95%)*	Probabilidade de superioridade
mRS ponderada/utilidade-média (SD)	5,5 (3,8)	3,4 (3,1)	2,1 (1,2, 3,1)	2,0 (1,1, 3,0)	>0,9999 [†]
Independência Funcional (mRS 0-2)	48,6%	13,1%	35,5% (23,9%, 47,0%)	32,8% (21,1%, 44,1%)	>0,9999

^{*}Estimado pelo modelo linear geral de Bayesian ajustando para Enfarte de Núcleo

[†]A probabilidade geral do benefício de um dispositivo é, então, a média das probabilidades do benefício para os conjuntos de dados imputados, ponderado pelas probabilidades de imputação daqueles conjuntos de dados. Esta probabilidade é de 0,999986.

O segundo objetivo de eficácia secundário foi a queda de NIHSS de ≥10 pontos da base ou um resultado de NIHSS de 0 ou 1.

Resposta Neurológica Precoce ao Dia 5-7/Alta

Resultado	Intervenção N=107	Controlo N=99	Diferença Absoluta Média (IC 95%)	Relação de Risco (IC 95%)	Valor p
Resposta Precocet	47,7%	19,2%	28,5% (16,2%, 40,7%)	2,5 (1,6, 3,9)	<0,001

[†]Definida como queda de NIHSS de ≥ 10 pontos da base ou NIHSS 0 ou 1 ao dia 5-7 ou alta (a que ocorrer primeiro). O valor p não foi ajustado para multiplicidade.

O resultado de eficácia secundário foi as taxas de revascularização às 24 horas definido como a presença de recanalização parcial ou completa.

Taxas de revascularização às 24 horas

	Total N=206	Braço de Tratamento N=107	Braço de Controlo N=99	Diferença [IC 95%]	Valor p
Diferença nas taxas de revascularização às 24 (-6/+24) horas a partir de aleatorização	58,7% (121/206)	76,6% (82/107)	39,4% (39/99)	37,2% [24,7%, 49,8%]	< 0,0001 ^a

A revascularização às 24 horas foi definida como a presença de recanalização parcial ou completa.

a. Teste t. O valor p não foi ajustado para multiplicidade.

O objetivo principal de segurança foi a incidência de mortalidade relacionada com o acidente vascular cerebral aos 90 dias. Os resultados de segurança secundários para os dois Braços de Tratamento e de Controle são a incidência de HICE, pela definição ECASS, nas 24 (-6/+24) horas pós-aleatorização (hora zero) e incidência de deterioração neurológica do resultado de NIHSS de base nos Dias 5-7/alta (o que ocorrer primeiro) pós-aleatorização. A deterioração neurológica foi definida como aumento de ≥ 4 pontos no resultado de NIHSS do resultado de base.

Mortalidade Relacionada com Acidente Vascular Cerebral aos 90 Dias

	Total N=206	Braço de Tratamento N=107	Braço de Controle N=99	Diferença [IC 95%] ¹	Valor p
Incidência da mortalidade relacionada com todos os acidentes vasculares cerebrais aos 90 dias	17,0% (35/206)	15,9% (17/107)	18,2% (18/99)	-2,3% [-12,6%, 8,0%]	0,7126 ^a

¹Por aproximação normal
a. Teste t. O valor p não foi ajustado para multiplicidade.

O resultado de segurança secundário foi a Incidência de HICE, pela definição ECASS III, nas 24 (-6/+24) horas pós-aleatorização (hora zero).

Incidência de HICE pela Adjucação CEC

	Total N=206	Braço de Tratamento N=107	Braço de Controle N=99	Diferença [IC 95%] ¹	Valor p
HIVE às 24 (-6/+24) horas pós-aleatorização	4,4% (9/206)	5,6% (6/107)	3,0% (3/99)	2,6% [-2,9%, 8,1%]	0,5011 ^a

¹Por aproximação normal
a. Teste exato de Fisher. O valor p não foi ajustado para multiplicidade.

A incidência de deterioração neurológica foi definida como um aumento de ≥ 4 pontos no resultado de NIHSS da base nos Dias 5-7/Alta pós-aleatorização (hora zero).

Incidência de Deterioração Neurológica pela Adjucação CEC

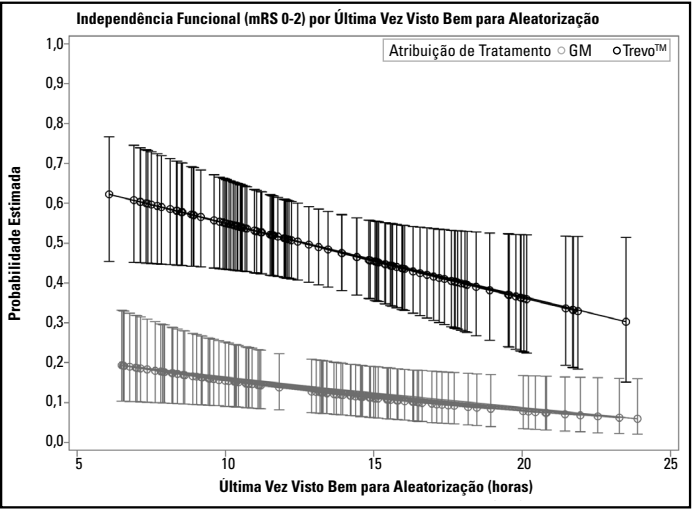
	Total N=206	Braço de Tratamento N=107	Braço de Controle N=99	Diferença [IC 95%] ¹	Valor p
Incidência de deterioração neurológica entre a base e Dia 5 a 7/Alta	19,9% (41/206)	14,0% (15/107)	26,3% (26/99)	-12,2% [-23,1%, -1,4%]	0,0358 ^a

¹Por aproximação normal
a. Teste t. O valor p não foi ajustado para multiplicidade.

Independência funcional (mRS 90 dias 0-2) Subgrupados por tempo

Intervalos UVVB	Tratamento	Controle	Diferença	Valor p
6-9 horas	50,0% (9/18)	14,3% (3/21)	35,7% [8,2%, 63,2%]	0,0346 ^a
9-12 horas	58,1% (18/31)	25,0% (6/24)	33,1% [8,5%, 57,6%]	0,0273 ^a
Total 6-12 horas	55,1% (27/49)	20,0% (9/45)	35,1% [16,9%, 53,3%]	0,0006 ^a
12-15 horas	37,5% (6/16)	9,1% (2/22)	28,4% [1,8%, 55,0%]	0,0498 ^a
15-18 horas	50,0% (13/26)	5,3% (1/19)	44,7% [23,1%, 66,4%]	0,0025 ^a
18-21 horas	36,4% (4/11)	0,0% (0/8)	36,4% [7,9%, 64,8%]	0,1032 ^a
21-24 horas	40,0% (2/5)	20,0% (1/5)	20,0% [-35,4%, 75,4%]	1,0000 ^a
Total 12-24 ^a	43,1% (25/58)	7,4% (4/54)	35,7% [21,2%, 50,2%]	< 0,0001 ^a

a. Teste exato de Fisher
*Maior nível de incerteza nos resultados mostrados para participantes no período de 18-24 horas desde a última vez vistos bem
O valor p não foi ajustado para multiplicidade.



A tabela seguinte é um resumo de todos os efeitos indesejáveis graves e não graves para todos os participantes do Braço de Tratamento e Braço de Controlo pelos Grupos Sistémicos MedDRA.

MedDRA*[Grupo Sistémico	Braço de tratamento N=107						Braço de controlo N=99					
	EIG	Participantes com EIG	Sem EIG	Participantes sem EIG	Total EI	Participantes com EI Totais	EIG	Participantes com EIG	Sem EIG	Participantes sem EIG	Total EI	Participantes com EI Totais
Qualquer Efeito Indesejável (EI)	65	41 (38,3%)	476	102 (95,3%)	541	103 (96,3%)	83	47 (47,5%)	473	91 (91,9%)	556	91 (91,9%)
Doenças sanguíneas e do sistema linfático	0	0	11	10 (9,3%)	11	10 (9,3%)	1	1 (1,0%)	8	8 (8,1%)	9	8 (8,1%)
Doenças cardíacas	8	7 (6,5%)	37	29 (27,1%)	45	33 (30,8%)	6	5 (5,1%)	29	24 (24,2%)	35	28 (28,3%)
Doenças endócrinas	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	0	0	0	0
Doenças oftalmológicas	1	1 (0,9%)	0	0	1	1 (0,9%)	0	0	2	2 (2,0%)	2	2 (2,0%)
Doenças gastrointestinais	7	6 (5,6%)	42	30 (28,0%)	49	34 (31,8%)	12	11 (11,1%)	38	28 (28,3%)	50	34 (34,3%)
Doenças gerais e condições dos locais de administração	0	0	22	18 (16,8%)	22	18 (16,8%)	0	0	17	15 (15,2%)	17	15 (15,2%)
Doenças hepatobiliares	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0%)	1	1 (1,0%)
Doenças do sistema imunológico	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,0%)	1	1 (1,0%)
Infeções e infestações	6	6 (5,6%)	46	34 (31,8%)	52	38 (35,5%)	7	7 (7,1%)	54	41 (41,4%)	61	43 (43,4%)
Lesão, envenenamento e complicações de procedimentos	2	2 (1,9%)	8	7 (6,5%)	10	9 (8,4%)	2	2 (2,0%)	8	6 (6,1%)	10	7 (7,1%)
Investigações	0	0	5	5 (4,7%)	5	5 (4,7%)	0	0	10	10 (10,1%)	10	10 (10,1%)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	0	0	76	47 (43,9%)	76	47 (43,9%)	0	0	62	34 (34,3%)	62	34 (34,3%)
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	0	0	11	10 (9,3%)	11	10 (9,3%)	2	2 (2,0%)	22	15 (15,2%)	24	16 (16,2%)
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	0	0	0	0
Doenças do sistema nervoso	21	21 (19,6%)	95	63 (58,9%)	116	71 (66,4%)	34	30 (30,3%)	88	53 (53,5%)	122	66 (66,7%)
Distúrbios psiquiátricos	1	1 (0,9%)	26	24 (22,4%)	27	24 (22,4%)	2	2 (2,0%)	30	27 (27,3%)	32	28 (28,3%)
Doenças renais e urinárias	0	0	18	15 (14,0%)	18	15 (14,0%)	1	1 (1,0%)	19	14 (14,1%)	20	15 (15,2%)
Doenças mamárias e do sistema reprodutivo	0	0	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	0	0	2	2 (2,0%)	2	2 (2,0%)
Doenças respiratórias, torácicas e mediastínicas	14	11 (10,3%)	33	28 (26,2%)	47	33 (30,8%)	11	9 (9,1%)	42	34 (34,3%)	53	37 (37,4%)
Doenças da pele e tecidos subcutâneos	0	0	3	3 (2,8%)	3	3 (2,8%)	0	0	10	7 (7,1%)	10	7 (7,1%)
Procedimentos médicos e cirúrgicos	1	1 (0,9%)	1	1 (0,9%)	2	2 (1,9%)	1	1 (1,0%)	2	2 (2,0%)	3	3 (3,0%)
Doenças vasculares	4	3 (2,8%)	39	33 (30,8%)	43	34 (31,8%)	4	4 (4,0%)	28	21 (21,2%)	32	23 (23,2%)

*Foi usada MedDRA v17.0.

Estudo MR CLEAN para suportar Utilização 1

MR CLEAN foi um ensaio multicêntrico, controlado, aberto, aleatorizado, prospetivo e grande em que participaram todos os centros hospitalares endovasculares da Holanda. O tratamento intra-arterial mais cuidados habituais (que podiam incluir administração intravenosa de IV t-PA) foram comparados com apenas cuidados habituais (grupo de controlo) em pacientes com acidente vascular cerebral isquémico agudo e uma oclusão arterial intracraniana proximal da circulação anterior que foram confirmados por imagem dos vasos. MR CLEAN aleatorizou 500 pacientes (233 tratamento [“IAT”], 267 controlo) em 16 centros médicos. Foram utilizados stents recuperáveis (incluindo a família de produtos do Dispositivo de Extração Trevo™) em 190 dos 233 pacientes (81,5%) atribuídos ao braço IAT, dos quais 120/190 participantes receberam tratamento intra-arterial de primeira linha com um Dispositivo de Extração Trevo e 104/120 receberam IV t-PA nas 3 horas seguintes ao início dos sintomas em comparação com todo o grupo de controlo de Gestão Médica (GM) MR CLEAN, dos quais 224 de 249 foram tratados com IV t-PA de acordo com a rotulagem da FDA. Dos 120 participantes que receberam tratamento intra-arterial de primeira linha com um Dispositivo de Extração Trevo, 24 participantes tiveram stenting carótido concomitante. Estes participantes estão excluídos do resumo de eficácia abaixo, resultando numa coorte de eficácia primária de 96 participantes tratados com o Dispositivo de Extração Trevo. Os participantes com utilização lítica IA ou utilização de outros dispositivos de trombectomia mecânicos após o Dispositivo de Extração Trevo foram contados como falhas nos resumos de eficácia abaixo.

Critérios Principais de Inclusão para MR CLEAN

Acidente vascular cerebral isquémico agudo com oclusão confirmada da ACI, M1, M2, A1 ou A2, tratamento nas 6 horas seguintes ao início dos sintomas e NIHSS >2, exame de TC ou RM excluíram hemorragia intracraniana; consentimento informado dado; e 18 anos ou mais.

Critérios Principais de Inclusão para Subconjunto do Dispositivo de Extração Trevo

Critérios de inclusão essenciais adicionais para análise do subconjunto do Dispositivo de Extração Trevo (Coorte da FDA) de MR CLEAN: tratamento de primeira linha com Dispositivo de Extração Trevo e IV t-PA nas 3 horas seguintes ao início dos sintomas.

Critérios Principais de Exclusão para MR CLEAN

Tensão arterial >185/110 mmHg; glicose no sangue <2,7 ou >22,2 mmol/l; tratamento intravenoso com terapêutica trombolítica numa dose superior a 0,9 mg/kg de alteplase ou 90 mg; tratamento intravenoso com terapêutica trombolítica apesar das contraindicações (i.e., grande cirurgia, hemorragia gastrointestinal ou hemorragia do trato urinário nas 2 semanas anteriores ou punção arterial num local não compressível nos 7 dias anteriores; enfarte cerebral na distribuição da artéria ocluída relevante nas 6 semanas anteriores; evidência laboratorial de anomalias de coagulação (i.e., contagem de plaquetas <40x10⁹/l, APTT>50 s ou INR>3,0).

O objetivo principal de eficácia foi para demonstrar que a trombectomia com Dispositivo de Extração Trevo mais GM leva a independência funcional superior (mRS <3) aos 90 dias em comparação com apenas GM em participantes elegíveis que sofreram um acidente vascular cerebral isquémico agudo. Com base na análise, o tratamento IAT com Dispositivo de Extração Trevo resultou num efeito de tratamento altamente significativo quando ajustado para locais, utilização de IV t-PA e NIHSS de base.

Objetivo Principal de Eficácia

Variável	Relação para variáveis binárias	Razão de probabilidade [IC 95%]	Valor p
Stenting Carótido Concomitante Excluindo Trevo™	Trevo vs. GM	1,88 [1,07, 3,29]	0,014 ¹
IV t-PA	Sim vs. Não	1,45 [0,60, 3,52]	0,4134 ²
NIHSS	>14 ou ≤14	0,41 [0,24, 0,69]	0,0010 ²

¹Teste t unicaudal.

²Teste t bicaudal.

Distribuição de mRS de 90 dias*

mRS	Stenting Carótido Concomitante Excluindo Trevo (N=96)	Mr Clean/controle de 90 DIAS (N=249)
0	4,2% (4/96)	0,4% (1/249)
1	8,3% (8/96)	5,2% (13/249)
2	17,7% (17/96)	13,7% (34/249)
3	15,6% (15/96)	16,5% (41/249)
4	32,3% (31/96)	31,3% (78/249)
5	7,3% (7/96)	10,4% (26/249)
6	14,6% (14/96)	22,5% (56/249)
mRS [0, <3] com qualquer utilização lítica IA Considerada Falha de Tratamento*	29,2% (28/96)	19,3% (48/249)

*1 participante com utilização lítica IA foi contado como uma falha.

*Os participantes em ambos os braços receberam IV tPA nas 3 horas seguintes (81 de 96 participantes na coorte com Dispositivo de Extração Trevo e 224 de 249 participantes no braço de gestão médica).

A análise do objetivo principal da segurança foi definida como a taxa de mortalidade por todas as causas entre o Dispositivo de Extração Trevo mais gestão médica em comparação com a taxa de mortalidade por todas as causas no grupo de controle de apenas gestão médica.

	Coorte FDA Trevo % (x/n) (LCL, UCL) ¹	GM % (x/n) (LCL, UCL) ¹
Mortalidade aos 90 dias	13,33 (16/120) (7,82, 20,75)	22,89 (57/249) (17,82, 28,62)

¹Intervalos de confiança exatos de Clopper Pearson de 95% bicaudais.

O primeiro objetivo de eficácia secundário foi a percentagem de pacientes sem oclusão intracraniana avaliada por uma revisão de consenso até três leitores após 24 horas. O objetivo foi avaliado por CTA MRA utilizando a escala de Lesão Oclusiva Arterial (AOL).

	Stenting Carótido Concomitante Excluindo Trevo % (x/N ¹) (LCL, UCL) ²	GM % (x/N ¹) (LCL, UCL) ²
Sem oclusão (24 horas)	77,5% (62/80) (66,8, 86,1)	33,51 (65/194) (26,90, 40,62)

¹Os participantes sem CTA MRA 24 horas foram excluídos desta análise

²Intervalos de confiança exatos de Clopper Pearson de 95% bicaudais.

O segundo objetivo de eficácia secundária é a percentagem de pacientes com o Dispositivo de Extração Trevo que alcançaram a recanalização (TICI 2a ou melhor). Este objetivo também foi avaliado por uma revisão de consenso por, pelo menos, três leitores.

	Stenting Carótido Concomitante Excluindo Trevo % (x/N) (LCL, UCL) ¹
Sucesso da Revascularização (TICI ≥ 2a)	81,3% (78/96) (72,0, 88,5)

¹Intervalos de confiança exatos de Clopper Pearson de 95% bicaudais.

O terceiro objetivo de eficácia foi definido como a diferença nos resultados neurológicos avaliada pelo NIHSS às 24 horas e 5-7 dias pós-aleatorização entre o Dispositivo de Extração Trevo mais gestão médica em comparação com o grupo de controle GM.

NIHSS	Stenting Carótido Concomitante Excluindo Trevo Média ± SD (N) Mediana (min., máx.) (LCL, UCL) ²	GM Média ± SD (N) Mediana (min., máx.) (LCL, UCL) ²
NIHSS (24 Horas)	14,23 ± 9,23 (96) 14,00 (1, 42) (12,36, 16,10)	16,19 ± 7,77 (240) 16 (0, 42) (15,20, 17,18)
NIHSS (5-7 dias) ¹	13,02 ± 12,16 (94) 12,00 (0, 42) (10,53, 15,51)	15,76 ± 11,49 (237) 15 (0, 42) (14,29, 17,23)

¹Os participantes com NIHSS em falta foram excluídos desta análise. Aos participantes que expiraram antes da alta foi atribuído um valor NIHSS de 42.

²Limites de confiança de 95% bicaudais com aproximação normal.

A tabela seguinte resume todos os efeitos indesejáveis durante os 90 dias pós-aleatorização, para a coorte com Dispositivo de Extração Trevo de participantes, utilizando a categorização do estudo MR CLEAN. Para todas as análises de segurança, os participantes expostos ao Dispositivo de Extração Trevo com ou sem stenting carótido estão incluídos.

Classe MR CLEAN	Coorte FDA Trevo 120 participantes c/189 eventos % (x/N) (LCL, UCL) ¹ Número de ocorrências	GM 249 participantes c/331 eventos % (x/N) (LCL, UCL) ¹ Número de ocorrências
Acidente vascular cerebral isquêmico	2,5% (3/120) [0,5%, 7,1%] 3	0,8% (2/249) [0,1%, 2,9%] 2
Hemorragia intracraniana sintomática	7,5% (9/120) [3,5%, 13,8%] 9	6,8% (17/249) [4,0%, 10,7%] 17
Hemorragia extracraniana	2,5% (3/120) [0,5%, 7,1%] 3	4,4% (11/249) [2,2%, 7,8%] 11
Isquemia cardíaca	0	2,0% (5/249) [0,7%, 4,6%] 5
Reação alérgica	1,7% (2/120) [0,2%, 5,9%] 2	0,4% (1/249) [0,0%, 2,2%] 1
Pneumonia	18,3% (22/120) [11,9%, 26,4%] 24	19,3% (48/249) [14,6%, 24,7%] 52
Outra infeção	23,3% (28/120) [16,1%, 31,9%] 34	13,7% (34/249) [9,6%, 18,6%] 41
Outra complicação	47,5% (57/120) [38,3%, 56,8%] 89	38,6% (96/249) [32,5%, 44,9%] 154
Progressão do acidente vascular cerebral	20,8% (25/120) [14,0%, 29,2%] 25	18,9% (47/249) [14,2%, 24,3%] 48

¹Intervalos de confiança exatos de Clopper Pearson de 95% bicaudais

A tabela seguinte resume todos os efeitos indesejáveis de MR CLEAN durante os 90 dias após aleatorização, para a coorte da FDA, pela codificação MeDRA.

Efeitos Indesejáveis Codificados MR CLEAN MeDRA v18.0 para coorte da FDA acima de 1% de Frequência

Termo Preferido MedDRA	Coorte FDA Trevo™ (N=120) Pacientes com eventos (%)	Controlo (N=249) Pacientes com eventos (%)
Acidente vascular cerebral em evolução	19 (15,8%)	41 (16,5%)
Hemorragia intracraniana	13 (10,8%)	20 (8,0%)
Infeção do trato urinário	11 (9,2%)	17 (6,8%)
Fibrilação auricular	10 (8,3%)	10 (4,0%)
Pirexia	6 (5,0%)	6 (2,4%)
Descompensação neurológica	6 (5,0%)	6 (2,4%)
Pneumonia de aspiração	5 (4,2%)	8 (3,2%)
Delírio	4 (3,3%)	6 (2,4%)
Enxerto ósseo	4 (3,3%)	1 (0,4%)
Insuficiência cardíaca	3 (2,5%)	7 (2,8%)
Diarreia	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Urosépsis	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Queda	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Dores de cabeça	3 (2,5%)	1 (0,4%)
Acidente vascular cerebral isquémico	3 (2,5%)	1 (0,4%)
Paragem cardíaca	2 (1,7%)	0
Hipersensibilidade	2 (1,7%)	1 (0,4%)
Infeção por Clostridium difficile	2 (1,7%)	0
Gota	2 (1,7%)	3 (1,2%)
Dissecção da artéria carótida	2 (1,7%)	0
Epilepsia	2 (1,7%)	3 (1,2%)
Depressão	2 (1,7%)	4 (1,6%)
Retenção urinária	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Embolia pulmonar	2 (1,7%)	6 (2,4%)
Hematoma	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Anemia	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Bradicardia	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Ataques	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Insuficiência respiratória	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Inserção de tubo gastrointestinal	1 (0,8%)	5 (2,0%)
Hipotensão	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Flebite	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Vasoespasmo	1 (0,8%)	0
Arritmia	0	3 (1,2%)
Isquemia do miocárdio	0	3 (1,2%)
Insuficiência renal	0	3 (1,2%)
Trombose venosa profunda	0	3 (1,2%)

Estudo TREVO 2 para suportar a Indicação 2

O ensaio clínico TREVO 2 (Thrombectomy Revascularization of large Vessel Occlusions - Revascularização por Trombectomia de Oclusões Grandes de Vasos em acidente vascular cerebral isquémico agudo) avaliou a segurança e a eficácia do Dispositivo de Extração Trevo em comparação com o Dispositivo de Extração Merci™. Cento e setenta e oito (178) pacientes foram inscritos e aleatorizados para tratamento com o Dispositivo de Extração Trevo (N=88) ou o Dispositivo de Extração Merci (N=90). Os critérios principais de inclusão foram: pacientes com uma grande oclusão dos vasos que falharam ou eram ineleáveis para o ativador de plasminogénio do tecido intravenoso (IV t-PA) e que podiam ser tratados nas 8 horas seguintes ao início dos sintomas do acidente vascular cerebral; idade 18-85; 8 ≤ NIHSS ≤ 29; e confirmação angiográfica de uma oclusão grande dos vasos persistente na carótida interna, artérias cerebral média (segmentos M1 e/ou M2), basilar e/ou vertebral. Os critérios principais de exclusão foram: estenose num vaso proximal que requer tratamento ou que impede o acesso ao trombo com o dispositivo atribuído ao estudo.

O objetivo principal da eficácia foi a revascularização definida como, pelo menos, fluxo TICI 2 após utilização do dispositivo atribuído, conforme medido por um Laboratório Nuclear. Os participantes com uma base TICI 2a por Laboratório Nuclear e os participantes em quem o dispositivo nunca foi tentado foram excluídos da análise mostrada na tabela abaixo.

O objetivo principal de segurança foi a incidência de efeitos indesejáveis graves relacionados com procedimentos (EIGRP) durante 24 horas pós-procedimento definida como: perfuração vascular ou dissecção arterial intramural, HIC sintomática, embolização para um território não envolvido previamente, complicação no local de acesso que requer reparação cirúrgica ou transfusão sanguínea, mortalidade nas 24 horas, falha do dispositivo (rotura in-vivo) ou quaisquer outras complicações consideradas pela Comissão de Eventos Clínicos para serem relacionadas com o procedimento.

Objetivos do estudo TREVO 2
(Pacientes com TICI de Base 0 ou 1, Dispositivo do Estudo Tentado)

Objetivo	Trevo N=79 pontos	Merci N=81 pontos	Diferença [IC 95%] ^a	Valor p
Objetivo Principal de Eficácia				
Sucesso da Revascularização Pós-dispositivo (TICI ≥ 2a) <i>Utilização de qualquer terapêutica adjuvante considerada falha do tratamento</i> [Intervalo Conf. 95%] ^a	79,7% (63/79) [69,2%, 88,0%]	49,4% (40/81) [38,1%, 60,7%]	30,4% [15,0%, 44,1%]	<0,0001 ^c <0,0001 ^d
Sucesso da Revascularização Pós-dispositivo (TICI ≥ 2a) <i>Qualquer utilização lítica IA Considerada Falha de Tratamento</i> [Intervalo Conf. 95%] ^a	87,3% (69/79) [78,0%, 93,8%]	58,0% (47/81) [46,5%, 68,9%]	29,3% [15,0%, 42,4%]	<0,0001 ^c <0,0001 ^d
Objetivo principal de segurança				
Eventos compostos [Intervalo Conf. 95%] ^a	13,9% (11/79) [7,2%, 23,6%]	23,5% (19/81) [14,8%, 34,2%]	-9,5% [-22,1%, 2,8%]	0,1567 ^e
Perfuração do Vaso	0,0% (0/79)	9,9% (8/81)	-9,9% [-18,5%, -3,9%]	
Dissecção Arterial Intramural	0,0% (0/79)	1,2% (1/81)	-1,2% [-6,7%, 3,5%]	
HIC sintomática	5,1% (4/79)	9,9% (8/81)	-4,8% [-14,1%, 3,8%]	
Embolização em Território Não Envolvido Previamente	7,6% (6/79)	4,9% (4/81)	2,7% [-5,6%, 11,4%]	
Complicação no local de acesso requerendo reparação cirúrgica ou transfusão sanguínea	1,3% (1/79)	0,0% (0/81)	1,3% [-3,3%, 6,9%]	
Mortalidade nas 24 horas	1,3% (1/79)	0,0% (0/81)	1,3% [-3,3%, 6,9%]	
Falha do Dispositivo in-vivo	0,0% (0/79)	0,0% (0/81)	0,0% [-4,6%, 4,6%]	
Outro EIG-RP	0,0% (0/79)	0,0% (0/81)	0,0% [-4,6%, 4,6%]	
mRS 0-2 aos 90 dias	38,2% (29/76)	17,9% (14/78)	20,2% [6,4%, 34,1%]	0,0068 ^e

a: intervalos de confiança exatos de Clopper Pearson em proporções individuais; b: intervalos de confiança exatos sobre diferenças em proporções calculadas com StatXact Versão 8; c: hipótese de não inferioridade utilizando o método de Blackwelder com margem de não inferioridade de 10%; d: teste exato de Fisher unicaudal de superioridade; e: teste exato de Fisher bicaudal.

GARANTIA

A Stryker Neurovascular garante que foram tomados todos os cuidados devidos na concepção e fabrico deste instrumento. **Esta garantia substitui e exclui todas as outras aqui não expressamente mencionadas, explícitas ou implícitas por força de lei, ou de qualquer outra forma, incluindo, mas não se limitando a, quaisquer garantias implícitas de comercialização ou adequação para fins específicos.** O manuseio, o armazenamento, a limpeza e a esterilização deste instrumento, bem como os factores relacionados com o paciente, diagnóstico, tratamento, procedimentos cirúrgicos e outros assuntos fora do controlo da Stryker Neurovascular afectam directamente o instrumento e os resultados obtidos pela sua utilização. A responsabilidade da Stryker Neurovascular, de acordo com esta garantia, limita-se à reparação ou substituição deste instrumento e a Stryker Neurovascular não se responsabiliza por quaisquer perdas, danos ou despesas incidentais ou consequenciais resultantes, directa ou indirectamente, da utilização deste instrumento. A Stryker Neurovascular não assume, nem autoriza qualquer outra pessoa a assumir em seu nome, qualquer outra obrigação ou responsabilidade adicional em relação a este instrumento. **A Stryker Neurovascular não assume nenhuma responsabilidade relativamente a instrumentos reutilizados, reprocessados ou reesterilizados e não estabelece quaisquer garantias, explícitas ou implícitas, incluindo mas não se limitando à comercialização ou adequação para fins específicos, em relação a estes instrumentos.**



Catalog Number
Número de catálogo
Numéro de catalogue
Bestell-Nr.
Numero di catalogo
Catalogusnummer
Referência



Consult instructions for use.
Consultar las instrucciones de uso.
Consulter le mode d'emploi.
Gebrauchsanweisung beachten.
Consultare le istruzioni per l'uso.
Raadpleeg instructies voor gebruik.
Consulte as Instruções de Utilização



www.strykerneurovascular.com/DFU

Consult instructions for use on this website.
Consultar las instrucciones de uso en el siguiente sitio web.
Consulter le mode d'emploi sur ce site Web.
Beachten Sie die Gebrauchsanweisung auf dieser Website.
Consultare le istruzioni per l'uso su questo sito Web.
Raadpleeg instructies voor gebruik op deze website.
Consulte as Instruções de Utilização neste website.



Contents
Contenido
Contenu
Inhalt
Contenuto
Inhoud
Conteúdo



EU Authorized Representative
Representante autorizado en la UE
Représentant agréé UE
Autorisierter Vertreter in der EU
Rappresentante autorizzato per l'UE
Erkend vertegenwoordiger in EU
Representante Autorizado na U.E.



Legal Manufacturer
Fabricante legal
Fabricant légal
Berechtigter Hersteller
Fabbricante legale
Wettelijke fabrikant
Fabricante Legal



Date of Manufacture
Fecha de fabricación
Date de fabrication
Herstellungsdatum
Data di fabbricazione
Fabricagedatum
Data de fabrico



Lot
Lote
Lot
Charge
Lotto
Partij
Lote



Recyclable Package
Envase reciclable
Emballage recyclable
Wiederverwertbare Verpackung
Confezione riciclabile
Recyclebare verpakking
Embalagem Reciclável



Use By
Fecha de caducidad
Date limite d'utilisation
Verwendbar bis
Usare entro
Uiterste gebruiksdatum
Validade



Australian Sponsor Address
Dirección del patrocinador australiano
Adresse du promoteur australien
Adresse des australischen Sponsors
Indirizzo sponsor australiano
Adres Australische sponsor
Endereço do Patrocinador Australiano



For single use only. Do not reuse.
Para un solo uso. No reutilizar.
À usage unique. Ne pas réutiliser.
Für den einmaligen Gebrauch.
Nicht wieder verwenden.
Eslusivamente monouso. Non riutilizzare.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw gebruiken.
Apenas para uma única utilização.
Não reutilize.



Do Not Resterilize
No reesterilizar
Ne pas restériliser
Nicht erneut sterilisieren
Non risterilizzare
Niet opnieuw steriliseren
Não reesterilize



Do not use if package is damaged.
No usar si el envase está dañado.
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden.
Non usare il prodotto se la confezione è danneggiata.
Niet gebruiken als de verpakking is beschadigd.
Não utilize se a embalagem estiver danificada.



Sterilized using ethylene oxide.
Esterilizado por óxido de etileno.
Stérilisé à l'oxyde d'éthylène.
Mit Ethylenoxid sterilisiert.
Sterilizzato con ossido di etilene.
Gesteriliseerd met ethyleenoxide.
Esterilizado por óxido de etileno.



**Australian
Sponsor Address**

Stryker Australia Pty Ltd
8 Herbert Street
St Leonards, NSW 2065
Australia



**Legal
Manufacturer**

Stryker Neurovascular
47900 Bayside Parkway
Fremont, CA 94538
USA
USA Customer Service 855-91 NEURO (916-3876)



**Do not use if package
is damaged.**



**Recyclable
Package**

CE 0459

Copyright © 2020 Stryker

2020-08



NV00045358-01